LES OBJECTIFS D'HEMATOLOGIE



UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE DE MEDECINE D'ALGER

DIRECTION DE LA PEDAGOGIE

COMITE PEDAGOGIQUE DE GRADUATION

MODULE D'HEMATOLOGIE

OBJECTIFS D'HEMATOLOGIE

MISE A JOUR ELABOREE PAR LES MEMBRES DU COMITE PEDAGOGIQUE DE GRADUATION

SOUS LA COORDINATION :

PRESIDENT (E) DU CPG

Pr SALAH EDDINE BELAKEHAL

Pr ZOHRA KACI (2013-2015)

COORDINATEURS

Pr NAIMA ABDENNEBI : COORDINATRICE CPMC, ALGER

Pr NACERA AIT AMER : COORDINATRICE CPMC, ALGER

Pr YASMINA REDJIMI-BERKOUK : COORDINATRICE BENIMESSOUS, ALGER

Dr MOHAMED CHERIF RAHALI : COORDINATEUR HCA, ALGER

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016-2017

INTRODUCTION

L'hématologie est une spécialité alliant clinique et biologie. Domaine de connaissance vaste : hémopathies bénignes, hémopathies malignes, déficit immunitaire, maladies auto-immunes. Recherche très stimulante, avancées fréquentes, développement de nouvelles molécules.

A Alger, il y a quatre terrains de stage de qualité, et d'activités variés. Le service d'hématologie et de greffe de moelle, CPMC, du Pr R Ahmed Nacer, Le service d'hématologie du Pr N Boudjerra, et le service d'hématologie du Pr S Nekkal, du CHU Beni-Messous, et le service d'hématologie de l'HCA, du Pr SE Belakehal.

L'existence et le grand mérite de ces objectifs revient à nos maîtres, qui ont tracé les premiers objectifs du module d'hématologie.

Les objectifs du programme d'hématologie de la Faculté de médecine d'Alger ont été actualisés entre 2013 et septembre 2015, sous la Présidence du Pr Z Kaci.

A partir d'octobre 2015, le CPG du module d'hématologie a décidé :

- D'actualiser et de corriger une deuxième fois les objectifs,
- D'uniformiser les présentations selon le même canevas,
- De rajouter les objectifs du stage pratique,
- De rajouter les objectifs d'anatomo-pathologie,
- De rajouter les objectifs du Lymphome Malin Non Hodgkinien (LMNH)
- De rajouter les Constantes biologiques en annexe,
- De rajouter les protocoles de chimiothérapie en hématologie les plus utilisés,
- De mettre un corrigé type d'un examen théorique en hématologie.

Toutes ces modifications ont été apportées sous l'impulsion de tous les enseignants du CPG, ainsi le programme aspire à l'excellence en enseignement, afin de former de futurs médecins généralistes compétents.

Le président du CPG d'hématologie

Pr Salah Eddine Belakehal

1. L'ENSEIGNEMENT :

- **Modalités de formation théorique :** Sous forme **de travaux dirigés interactifs,** selon les recommandations de la direction de la pédagogie de la faculté de médecine d'Alger et des membres du comité pédagogique formulées lors de la réunion du 18 janvier 2016. L'utilisation du projecteur **data show avec des présentations illustrées** est impérative.
- Les étudiants sont répartis en 09 groupes : 03 par centre (Beni-Messous, CPMC, et HCA).
- **Stage pratique :** pendant les 2 premières semaines, répartition des étudiants au niveau de la consultation, de l'hôpital du jour, l'unité d'exploration, l'unité d'hospitalisation et le CTS.
- **Les objectifs du stage pratique :**
  - palpation des adénopathies,
  - palpation d'une splénomégalie,
  - savoir reconnaitre les manifestations cutanées hémorragiques, et la pâleur cutanéo-muqueuse.
  - Savoir interpréter une numération.
  - Savoir interpréter un bilan d'hémostase.
  - Savoir interpréter une électrophorèse des protéines sériques.
  - Savoir reconnaître des adénopathies médiastinales au téléthorax de face.
  - Savoir reconnaître des lésions myélomateuses lacunaires.
  - Savoir reconnaître les compressions médullaires à l'IRM.
  - Savoir transfuser un malade (test de compatibilité au lit du patient et pose d'une transfusion sanguine).
  - Voir certains gestes (Myélogramme et PBO)
- **La Présence :** des étudiants est obligatoire. En cas de 3 absences non justifiées l'étudiant n'est pas autorisé à passer l'examen.
- **Taches du corps des enseignants membres du CPG d'hématologie :** outre le temps consacré à l'enseignement théorique et pratique, les enseignants universitaires (professeurs en hématologie, maitres assistants en hématologie) sont chargés sous la responsabilité du président du CPG :
  - De participer aux travaux du comité pédagogique de graduation,
  - De contrôler les examens et d'en assurer le bon déroulement,
  - De corriger les copies d'examen,
  - De participer aux travaux de délibération,
  - De participer à l'actualisation des objectifs et des cours.
- Le CPG d'hématologie, après concertations du président et des coordinateurs, peut faire appel pour des cours spécifiques à d'autres enseignants universitaires d'autres spécialités ou à des santés publiques.

2. MODALITE D'EXAMEN :

- **L'examen pratique :** est prévu le mercredi de la 3ème semaine dans les 3 centres (Beni Messous, CPMC, et HCA).
- **L'examen théorique :** est prévu le jeudi de la 3ème semaine.
- **Pour valider le stage pratique et théorique :** la note de 10/20 est requise, sans possibilité de compensation.
- En cas d'échec au stage pratique, l'étudiant doit s'inscrire 2 semaines avant l'examen au niveau de la FAC et doit passer au moins 24 heures dans le service et assister à la présentation data show pratique. L'examen de rattrapage aura lieu au niveau du centre de formation.
- Pour la réunion de délibération, la présence du coordinateur et 03 enseignants par centre est impérative.
- **L'examen de rattrapage :** est organisé à la rentrée de septembre de chaque année.
- L'étudiant a droit à une contre correction s'il juge être lésé. Une demande écrite, motivée et argumentée conformément au corrigé type est alors adressée au président du CPG, dans un délai de 48 H. Si la nouvelle note (après la deuxième correction) est inférieure ou égale à la première, l'étudiant (e) est sanctionné (e) par une réduction de 3 points de la première note.

Le président du CPG d'hématologie

Pr Salah Eddine Belakehal

HEMATOPOIESE

Dr F. Talbi, année 2016

A l'issue du TD, l'étudiant doit :

1. **Définir l'hématopoïèse:** caractérisée par un ensemble de mécanismes qui conduisent à la formation continue des cellules sanguines, elle regroupe :

   - La myélopoïèse qui assure :
     - l'érythropoïèse pour les érythrocytes (globules rouges).
     - la granulopoïèse pour les granuleux (polynucléaires et monocytes).
     - la mégacaryopoïèse pour les plaquettes.

   - Lymphopoïèse : qui aboutit à la production de lymphocytes.

2. **Reconnaitre le siège de l'hématopoïèse :** les organes hématopoïétiques sont représentés par :

   2.1. La moelle osseuse : tissu situé au centre des os, elle peut être de deux formes :
   - la moelle jaune (tissu adipeux) qui prend le nom de moelle grise en vieillissant.
   - la moelle rouge: assure l'hématopoïèse et la lymphopoïèse B, elle regroupe **deux** types de cellules spécifiques :
     - les cellules souches hématopoïétiques (CSH)
     - les cellules du stroma médullaire.

   Elle produit les différents types de cellules du sang: chaque jour 1000 milliards de cellules sanguines, qui viennent prendre la place des cellules sanguines détruites par ailleurs dans le corps.

   Chez l'homme, TOUS les os ont une activité hématopoïétique jusqu'à l'âge de 5 ans, par la suite, cette activité s'effectue essentiellement dans la moelle osseuse rouge des os courts et plats: sternum, côtes, vertèbres, crâne et os coxaux (iliaques).

   2.2. Le thymus : où s'effectue la lymphopoïèse T (différenciation primaire): les cellules souches lymphoïdes sont dans la moelle osseuse

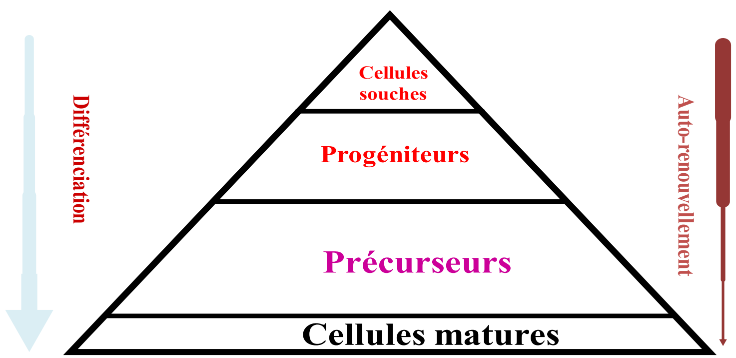
   2.3. Organes lymphoïdes secondaires: ganglions, rate, amygdales, intestin, bronches, glandes salivaires, peau.

3. **Les cellules de l'hématopoïèse médullaire :**réalisent uneimage pyramidale avec au sommet la population de cellules souches et à la base les cellules sanguines.

   Entre les deux extrêmes, toute une série de cellules hématopoïétiques en multiplication et différenciation.

Quatre compartiments cellulaires sont représentés par :

1. Cellules souches primitives.
2. Progéniteurs.
3. Précurseurs.
4. Cellules matures fonctionnelles

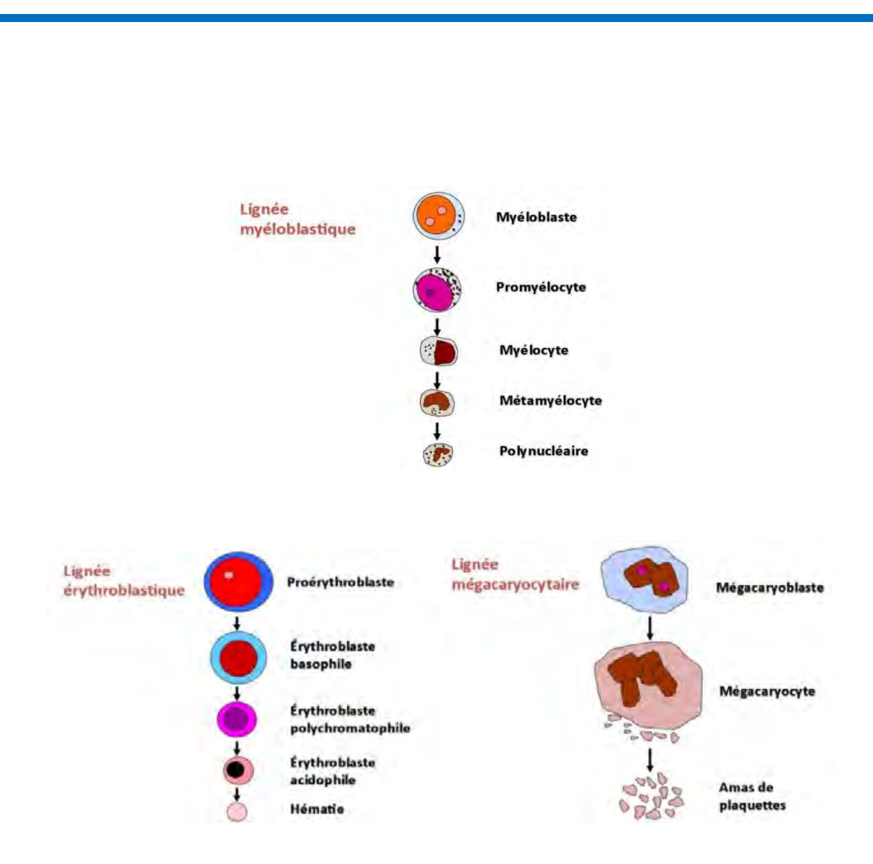


4. <u>Enumérer les méthodes d'exploration de l'hématopoïèse :</u>

1. Hémogramme : Numération Ŕ Formule Ŕ Sanguine + Réticulocytes
2. Etude Cytologique de la moelle osseuse : MYELOGRAMME
3. Etude histologique de la moelle osseuse : BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE
4. Explorations isotopiques
5. Culture des progéniteurs hématopoïétiques
6. Dosage des facteurs de l'érythropoïèse
7. Explorations biologiques des hémopathies

5. <u>Reconnaitre l'équilibre médullaire normal :</u>

- Cellules souches primitives et progéniteurs
  - Hémoblastes : 0,5 Ŕ 1 %
- Précurseurs et cellules matures myéloïdes
  - Précurseurs et cellules matures granuleuses : 55 Ŕ 75%
  - Précurseurs et cellules matures monocytaires : 0 Ŕ 5%
  - Précurseurs mégacaryocytaires (plaquettaires) : Présents (non quantifiés).
  - Précurseurs érythroblastiques : 8 Ŕ 25%
- Cellules matures lymphoïdes et plasmocytaires
  - Lymphocytes : 3 Ŕ 15%
  - Plasmocytes : 0 Ŕ 2%
- Mégacaryocytes : Présents ou absents.



6. <u>Intérêt de la question</u>: la compréhension de l'hématopoïèse est <u>INDISPENSABLE</u> pour mieux appréhender la physiopathologie, le diagnostic, le traitement et le suivi des hémopathies bénignes et malignes.

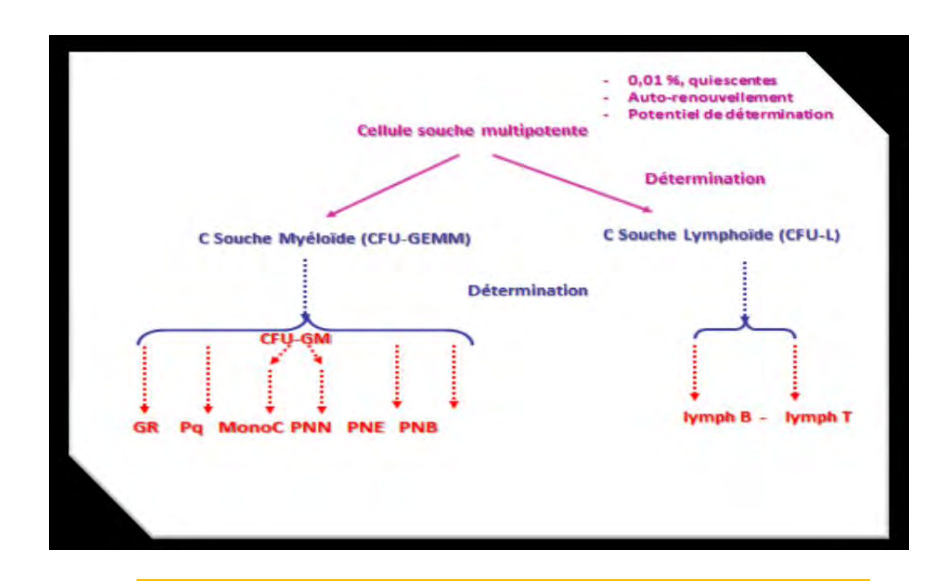


Schéma simplifié de l'hématopoïèse

NB :

- <u>Différenciation:</u> capacité, sous influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées
- <u>Auto-renouvellement:</u> multiplication sans différenciation

HEMATIMETRIE

Dr F. Talbi, année 2016

A l'issue du TD, l'étudiant doit être en mesure de :

- **Identifier les méthodes d'analyse**: qualitative et quantitative, des éléments figurés du sang : Hématimétrie.

1. **Analyse qualitative :** elle repose sur la pratique du **frottis sanguin au doigt**, coloré au MGG (apprécier la morphologie des GR, GB, PLQ).

- **Reconnaitre l'aspect normal des cellules sanguines et leur rôle.**
  - **1.1.** Globules rouges (GR : qui assurent le transport des gaz du sang grâce à l'hémoglobine et portent les antigènes de groupe sanguin)
  - **1.2.** Plaquettes sanguines (PLQ : interviennent dans l'hémostase primaire)
  - **1.3.** Globules blancs (GB : jouent un rôle important dans les défenses immunitaires), ils regroupent les:
    - 1.3.1. Polynucléaires neutrophiles (PNN)
    - 1.3.2. Polynucléaires éosinophiles (PNE)
    - 1.3.3. Polynucléaires basophiles (PNB)
    - 1.3.4. Monocytes
    - 1.3.5. Lymphocytes

- **Enumérer les principales anomalies touchant les éléments figurés du sang et leur signification:**
  - Les globules blancs :
    - la présence de PNN hypersegmentés (témoigne d'une carence en facteurs anti pernicieux).
    - à l'opposé, les PNN hyposegmentés : pseudo Pelger sont retrouvés au cours des syndromes myélodysplasiques (MDS) et des infections sévères.
    - La myélémie est définie par le passage d'éléments jeunes de la lignée granuleuse dans le sang.
    - Les blastes sont des cellules immatures de la lignée lymphoïde, myéloïde: elles s'observent au cours des leucémies aigues : lymphoblatiques: LAL ou myéloblastiques : LAM.
  - Les GR : rechercher les anomalies de taille et de forme.
  - Les Plaquettes : apprécier leur morphologie (macrothrombocytes), la présence ou non d'agrégats plaquettaires et le nombre de PLQ/amas.

2. **Analyse quantitative :** se base sur la pratique de l'hémogramme: c'est l'examen biologique le plus prescrit, il permet **de dépister**, **explorer** et **suivre** la plupart des hémopathies. Ses indications sont très nombreuses et dépassent largement le cadre des pathologies hématologiques.

- **Interpréter un hémogramme :**

  Il comprend, l'analyse des paramètres suivants (étude quantitative) :
  - Numération des cellules sanguines.
  - Dosage de l'hémoglobine.
  - Mesure et calcul des constantes et indices érythrocytaires : VGM : volume globulaire moyen, CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine, TGMH : teneur globulaire moyenne en hémoglobine) et plaquettaires (VPM : volume plaquettaire moyen), IDR (indice de distribution des hématies).
  - Etablissement de la différentielle (appelée également formule ou équilibre) leucocytaire.

- il est impératif de reconnaitre les variations physiologiques de ces paramètres (femme enceinte, enfant….), des états pathologiques, qu'on peut résumer de la manière suivante:

- GR : La baisse du taux d'hémoglobine (varie dans le même sens que l'HT, **GR), en fonction du sexe et de l'âge.**

Définir une :
- une macrocytose.
- microcytose.
- RDW : > 15% : anisocytose.

- devant une anémie, le taux de réticulocytes s'impose, il permet de déterminer le mécanisme de l'anémie (central ou périphérique):
- 120000/mm^3: définit une anémie régénérative.
- 25000-80000/mm^3: révèle une anémie arégénérative.

- Plaquettes : un taux :
  - > 500 Giga/L : correspond à une hyperplaquettose ou thrombocytose
  - < 150 G/L : à une thrombopénie.

- Globules blancs :

  1-PNN : une :
  - valeur inférieure à 1,5 giga/l : traduit une neutropénie.
  - valeur inférieure à 0,3 giga/l : correspond à une agranulocytose.
  - valeur supérieure à 7,7 giga/l: signifie une polynucléose neutrophile.

  2 - PNE > 0,7 G/L: signe une hyperéosinophilie.

  3- Lymphocytes :
  - < 1 G/L : traduit une lymphopénie (infection virale...).
  - > 4 G/L: correspond à une hyperlymphocytose (leucémie lymphoide chronique..).

  4-Monocytes > 1 G/L : signifie une monocytose (tuberculose…).

- **Définir une :**
  - bicytopénie : atteinte de 2 lignées.
  - pancytopénie : atteinte de 3 lignées.

- **Hiérarchiser les explorations spécialisées et préciser leurs indications** : PMO, PBO.

  - Distinguer un médullogramme d'une PBO:

1. **Médullogramme** : Permet une **étude cytologique de la MO**.

   Ces principales indications sont :
   1. Bicytopénie.
   2. Pancytopénie.
   3. Leucopénie (neutopénie ou agranulocytose)
   4. Thrombopénie.
   5. Anémie :
      - normocytaire normochromearégénérative.
      - Anémie macrocytaire normochromearégénérative.
   6. Immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire.
   7. Présence de cellules anormales au frottis sanguin.

2. **Biopsie ostéo médullaire** : Permet **une étude histologique de la MO.**

   Ces indications sont:
- Moelle pauvre : suspicion d'une aplasie médullaire.
- Bilan d'extension des lymphomes ….

Paramètre	Formule	Unité
Hématocrite Hte	VGM (femtolitre)x GR10^6/mm^3 / 10	Pourcentage (%)
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine CCMH	Hgb g/dl x100 / Hte	Pourcentage (%)
Teneur globulaire en hémoglobine TGMH	Hb g/dl x 10 / GR 10^6/mm^3	Picogramme Pg
Volume globulaire moyen VGM	Hte x 10 / GR 10^6/mm^3	Femtolitre Fl

Tableau 1 : Indices érythrocytaires

ANEMIES FERRIPRIVES

Dr F. Tensaout, Dr S. Akhrouf, année 2016

1) Définir l'anémie ferriprive :

L'anémie ferriprive ou anémie par carence martiale est une anémie microcytaire hypochrome hyposidérémique en rapport avec un épuisement des réserves en fer dans l'organisme.

2) Définir l'épidémiologie :

- L'anémie ferriprive est la plus fréquente des anémies carentielles.
- Elle se voit à tous les âges de la vie et surtout sur des terrains particuliers comme l'enfance, l'adolescence et chez les femmes enceintes et allaitantes.

3) Décrire le métabolisme du fer :

a- Répartition du fer dans l'organisme :

- Rappeler que le fer est un élément nécessaire à la synthèse de l'hème au niveau de l'érythroblaste.
- Rappeler que la quantité totale de fer dans l'organisme est de 3 à 4 g chez l'adulte. Elle se répartie en plusieurs compartiments (Fig.1) et qui sont :
  - . Compartiment fonctionnel : représente 70% du fer total soit 2,8 g. Il est constitué essentiellement par le fer de l'hémoglobine (60%).
  - . Compartiment de transport : représente 0.1% du fer total soit 4mg. Dans le plasma, le fer est exclusivement lié à la transferrine (sidérophiline)
  - . Compartiment de réserve représente 1g chez l'adulte soit 25% du fer total. Ces réserves se situent essentiellement au niveau du foie et les cellules du système phagocytaire mononucléées, sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

b- Mouvement du fer dans l'organisme (Fig1)

- Rappeler que le métabolisme du fer se fait en vase clos avec des échanges entre les différents compartiments.
- Rappeler que les pertes sont faibles (< 0,1 mg/J) à l'état normal.
- Rappeler que les besoins couvrent les pertes. Les besoins sont augmentés pendant l'enfance, l'adolescence et chez la femme enceinte (Tableau).

	Besoins/jour	Apports/jour
Nourrisson	1,5 mg	15mg
Adolescent	2mg	20mg
Femme enceinte ou allaitante	3mg	30mg
Femme en activité génitale	2mg	20mg
Femme en ménopausée et l'homme	1mg	10mg

- Rappeler que la ration quotidienne équilibrée est environ de 10 à 20mg de fer.
- Rappeler que les apports alimentaires fournissent du fer ferrique sous forme de fer héminique (viandes rouges), mieux absorbé et sous forme non héminique (féculents, cacao, épinard…).
- Rappeler que l'absorption se fait au niveau du duodénum et jéjunum proximal et elle concerne 10% du fer ingéré soit 1 à 2 mg/j pour une alimentation équilibrée.

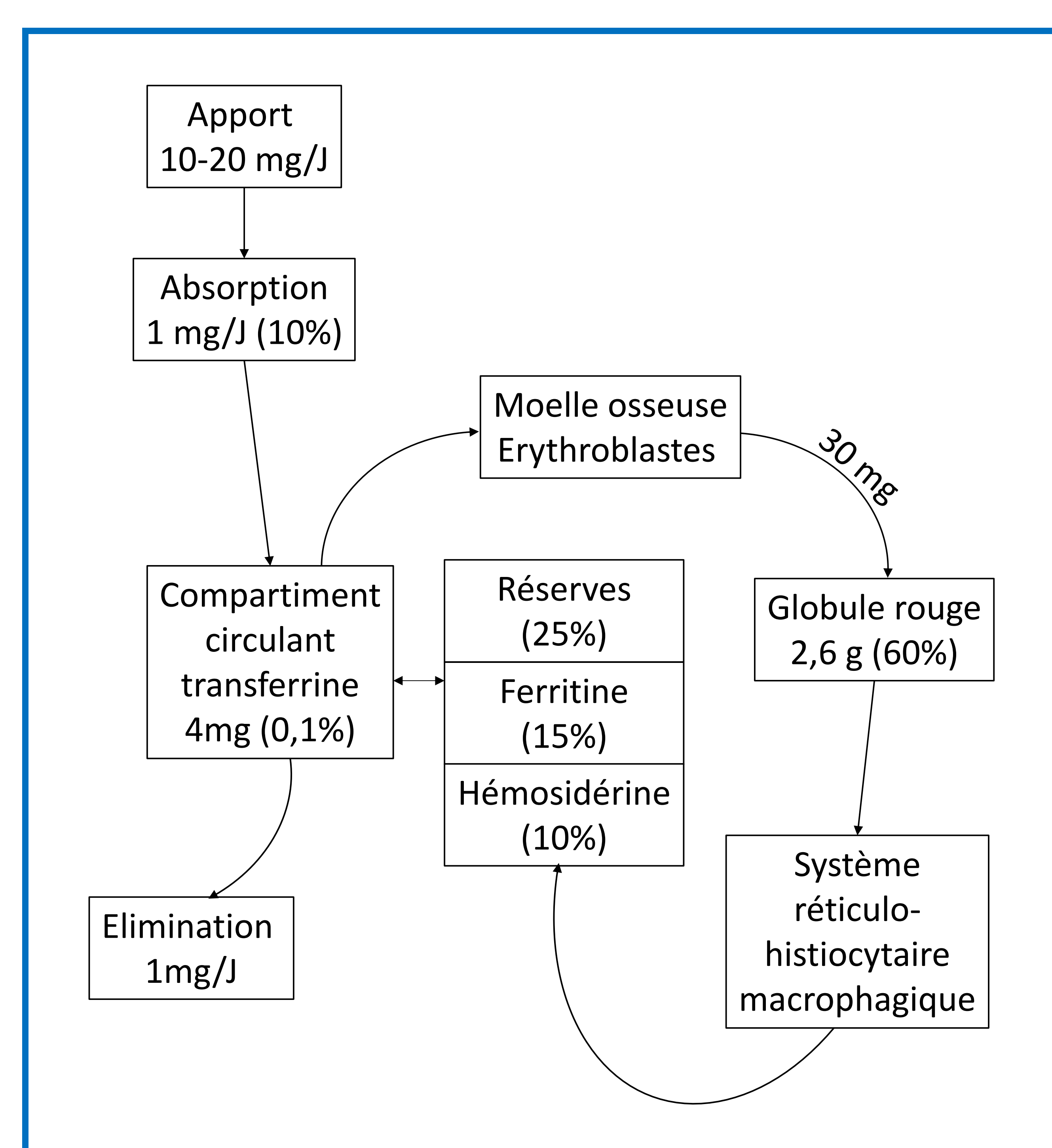


Figure 1 : Schéma du fer dans l'organisme

4) Décrire les mécanismes physiopathologiques :

La carence en fer va se manifester selon son importance, en trois étapes successives :

- Diminution des réserves en fer (diminution du taux de ferritinémie)
- Diminution du fer circulant d'où la diminution de la saturation de la transferrine et augmentation de la capacité totale de fixationdu fer.
- La synthèse de l'hémoglobine diminue, entrainant une hypochromie.L'augmentation de l'activité mitotique des érythroblastes est responsable d'une microcytose.
- Etapes de la carence en fer :

Etapes	Ferritine	Fer sérique	Hémoglobine
Déficit pré- latent	Diminuée	Normal	Normal
Déficit latent	Effondrée	Diminué	Normal
Déficit patent	Effondrée	Diminué	Diminuée

5) Diagnostiquer une anémie ferriprive :

- **Décrire les circonstances de découverte :**
  Signes liés à l'anémie.
  Signes d'appel de la maladie sous-jacente.
  Découverte fortuite lors d'un bilan.
- **Faire un interrogatoire minutieux**: âge, conditions socio-économiques, enquête alimentaire, cycles menstruels, antécédents obstétricaux, troubles du transit.
- **Reconnaitre les signes cliniques :**

Le syndrome anémique d'installation insidieuse

Les signes de sidéropénie (carence chronique) :

- Troubles des phanères : ongles cassants, aplatis ou concaves (koïlonychie), cheveux cassants qui chutent rapidement.
- Troubles des muqueuses : fissures des commissures labiales (perlèche), atrophie des muqueuses.
- Splénomégalie modérée, inconstante en particulier chez les nourrissons.

6) Enumérer les examens complémentaires:

- **Examens de première intention** : hémogramme-Frottis sanguin-taux de réticulocytes révèlent une anémie microcytaire hypochrome arégénérative avec un taux de globules blancs normal ou légèrement diminué et un taux de plaquettes normal ou élevé.
- **Examens permettant de confirmer la carence en fer** :
  - Fer sérique bas, inférieur à 70 µg/dl (N=70 à 120 µg/dl).
  - La capacité totale de fixation de la transferrine ou TIBC, supérieure à 350µg/dl (N=250 à 350)
  - Le coefficient de saturation(CS) de la transferrine (fer sérique/TIBC) diminué, inférieur à 16%= évocateur de la carence en fer.
  - La ferritinémie effondrée (<20µl/l chez la femme et <30µg/l chez l'homme) : signe exclusif d'une carence martiale.
  - Le médulogramme est inutile au diagnostic.
- **Test thérapeutique au fer** : c'est un moyen pratique pour affirmer le diagnostic quand les moyens biologiques ne sont pas disponibles. Il consiste à administrer le fer par voie orale à la dose thérapeutique (2 à 4 cp /j) qui va entrainer une crise réticulocytaire entre le 7ème et le 10èmejour et une réparation de la moitié du déficit en hémoglobine en 21 jours.

7) Enumérer les étiologies en s'aidant des données anamnestiques.

Reconnaitre les 03 causes de l'anémie ferriprive :

- **Carence d'apport** : chez les organismes en expansion : grossesse, allaitement, nourrisson, adolescence, mauvaises conditions socio-économiques, sujet âgé.
- **Pertes excessives** : hémorragies chroniques digestives chez l'homme et génitales chez la femme.
- **Malabsorption** : maladie cœliaque, gastrectomie.

8) Identifier les autres causes d'anémie microcytaire hypochrome :

- Anémie inflammatoire : Signes inflammatoires biologiques, ferritinémie normale ou élevée, TIBC normale ou diminuée, CS supérieur à 16%
- Thalassémie mineure : Pseudo polyglobulie microcytaire, électrophorèse de l'hémoglobine (A2 >3,3%).
- Anémie sidéroblastique : Hypersidérimie, sidéroblastes en couronne sur le frottis médullaire.

9) Enumérer les principes du traitement :

Deux volets : **-** Traiter l'anémie et restaurer les réserves

- Traiter la cause si possible.

- **Le traitement martial est prescrit sous forme de sel ferreux.**

  - **Présentation** :
    - Forme orale : Fumarate ferreux (Fumafer) 1cp=66mg de fer métal, Sulfate ferreux (Tardyferon) 1cp=80mg de fer métal, Feredetate de sodium (Ferrostrane sirop) 5 ml = de 33 mg de fer métal.
    - Forme injectable : hydroxyde ferrique saccharose (réservée si malabsorption ou intolérance de la forme orale)
    - Posologie : Adulte et grand enfant : 2 à 3 mg/Kg/J, nourrisson et petit enfant : 6 à 10 mg/Kg/J.

  - **Effets secondaires**: nausées, vomissements, épigastralgies, constipation, coloration noire des selles.
    Réaction anaphylactique grave (forme injectable)

  - **Définir les critères de réponse au traitement :**
    . Correction de la moitié du déficit en Hb en 3 semaines
    . Correction du taux d' Hb au bout de 2 mois
    . Restauration des réserves au bout de 6 mois.

Le traitement étiologique est indispensable lorsqu'il est possible +++

Le traitement préventif est indiqué dans certaines situations :

- Femme enceinte dès le 4ème mois de grossesse 1mg/Kg/J associé à la foldine.
- Donneur de sang régulier : 1-2 mg/Kg/J pendant un mois.
- Lorsque la cause du saignement n'a pas été déterminée, un traitement martial cyclique est nécessaire.

ANEMIE PAR CARENCE EN FACTEURSANTIPERNICIEUX

Dr N. Rahmoun, Dr D. Ait Ouali, année 2016

A l'issu du cours, l'étudiant doit savoir:

1. **Définir la carence en facteurs anti pernicieux :**

C'est une anémie macrocytaire arégénérative mégaloblastique due à un déficit en facteurs anti pernicieux (FAP) : vitamine B12 et vitamine B9 (acide folique) qui sont des facteurs exogènes nécessaires à l'érythropoïèse.

2. **Décrire l'épidémiologie :**

La carence en fer est plus fréquente que la carence en FAP

La carence en FAP représente 25% des anémies carencielles.

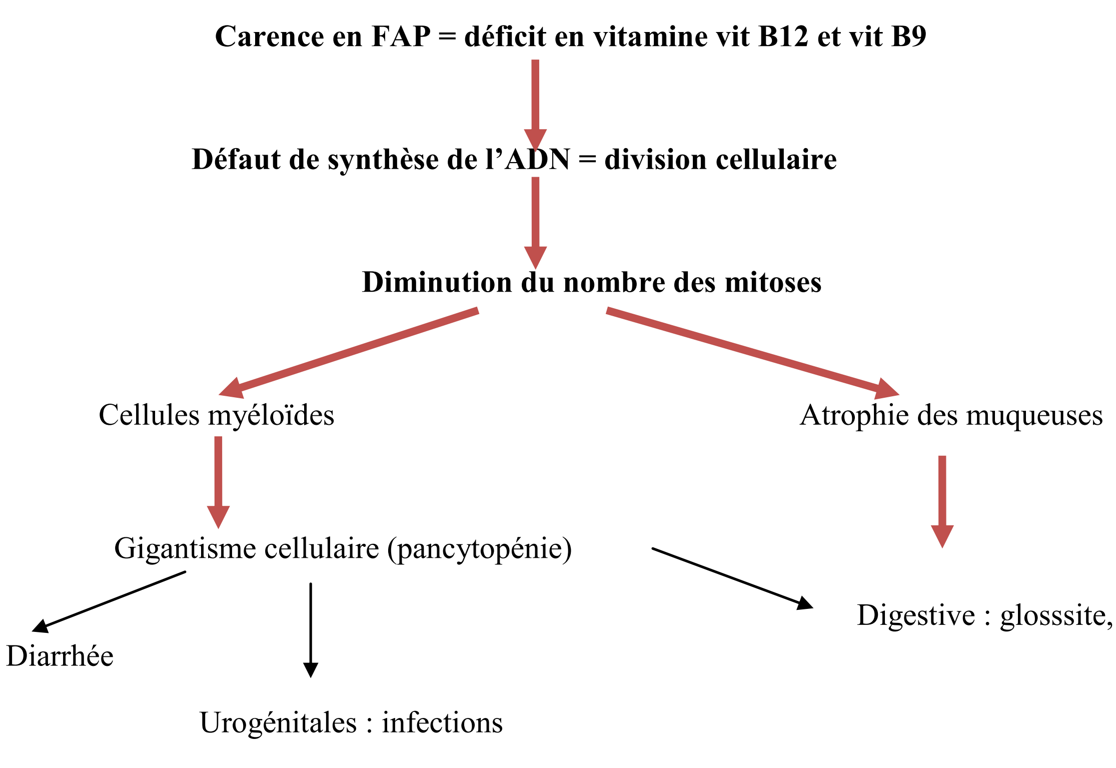
- La carence en folates : organismes en expansion (femme enceinte et nourrisson)
- La carence en vitamine B12 : malabsorption

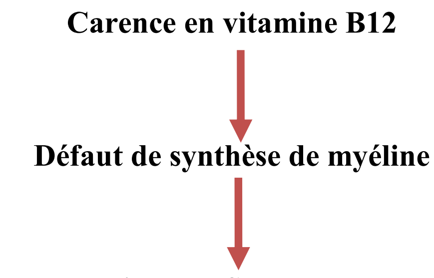
3. **Décrire les mécanismes physiopathologiques :**

Rappel physiologique :

	Vitamine B12	**Vitamine B9**
Apports	Protéines animales, œufs, viandes, poissons	Légumes verts, fruits, cruditées
Besoins journaliers	1 Ŕ3 µg	Adulte : 200 µg Femme enceinte : 400 µg
Réserves	5 mg (4 ans) Foie (1-3mg) Rein, pancréas	7 Ŕ15 mg (4 mois) foie
Absorption	Iléon distal en présence du facteur intrinsèque	Jéjunum proximal
Transport	Transcobalamine II	α2 macroglobuline, albumine libre
Rôle	Synthèse de l'ADN Synthèse de la myéline	Synthèse de l'ADN

Mécanismes physiopathologiques :





4. **Diagnostiquer une carence en FAP**

- Décrire les circonstances de découverte:

Début progressif par des signes fonctionnels d'anémie, syndrome digestif, syndrome neurologique.

- Reconnaitre les tableaux cliniques :

Syndrome anémique :

Signes fonctionnels : anémie, vertiges, céphalées, dyspnée d'effort, palpitation
Signes physiques : pâleur cutanéo- muqueuse, teint cireux, parfois sub-ictère (lyse des GR et libération de bilirubine)

Syndrome digestif :

Troubles dyspeptiques : crampes épigastriques, éructation, dégout à la viande
Glossite : langue dépapillée lisse, sensible aux mets chauds et froids
Diarrhée : indolore, post prandiale

Syndrome neurologique : spécifique à la vitamine B12, Inconstant, grave et irréversible.

Sclérose combinée de la moelle : syndrome cordonnai postérieure +syndrome pyramidal

Autres signes : splénomégalie, stérilité féminine, azoospermie

- Décrire les signes biologiques nécessaires pour poser le diagnostic :

- Hémogramme : anémie isolée ou pancytopénie profonde
    - Anémie macrocytaire (VGM > 110fl), normochrome, arégénérative
    - Leuco-neutropénie modérée
    - Thrombopénie modérée (syndrome hémorragique exceptionnel
- Frottis sanguin :

  GR : anisocytose : macrocytose

  GB : PNN hypersegmentés

  Plaquette : de grande taille (macrothrombocytes)
- Médullogramme : indispensable au diagnostic

  Moelle très riche, bleue (excès d'érythroblastes immatures, très basophiles)

  Le mégaloblaste est un érythroblaste avec asynchronisme de maturation nucléo cytoplasmique (grand noyau immature avec cytoplasme abondant

  Les cellules granuleuses et les mégacaryocytes sont de grande taille.

- Enumérer les examens complémentaires pour confirmer le diagnostic :

Dosages vitaminiques :

Vitamine B12 sérique < 200pg/ml (normale : 200 Ŕ500)

Folates sériques < 4µg/dl

Test thérapeutique : fait en pratique courante en l'absence du dosage vitaminique

- Toujours commencer par le test à la vitamine B12 (en dehors du nourrisson et la femme enceinte) pour éviter le piège des folates
- On donne la vitamine B12 à la dose de 1 à 3 µg/j en IM pendant 3 jours → Crise réticulocytaire entre $4^{éme}$ et $10^{éme}$ jour
- On donne l'acide folique à la dose de 5 à 15 µg/j per os pendant 3 jours → Crise réticulocytaire entre $4^{éme}$ et $10^{éme}$ jour et en cas de malabsorption on utilise l'acide folique injectable.

.

5. **Énumérer les principales étiologies de la carence en FAP**

Carence en folates:

- Carence d'apport : malnutrition, alcoolisme chronique, nourrisson si régime lacté exclusif,

- Augmentation des besoins : grossesse chez la multipare, grossesse gémellaire, allaitement, anémies hémolytiques chroniques surtout congénitales.

- Malabsorption digestive

- Défaut d'utilisation : médicaments antagonistes des folates (méthotréxate, anti-tuberculeux).

Carence en vitamine B12:

- Malabsorption digestive : Cause la plus fréquente.

  Gastique :

  - Maladie de Biermer: C'est une maladie autoimmune qui se manifeste par unegastrite atrophique à l'origine de l'absence de sécretion du facteur intrinsèque, avec présence d'anticorps dirigés contre les cellules pariétales fundiques. Elle est souvent associée à d'autres affections auto-immunes.
  - Gastrectomie totale, parfois partielle.
  - Déficit congénital sélectif en facteur intrinsèque.

  Intestinale

  - Résection chirurgicale du grêle distal.
  - Maladie de Crohn, lymphomes intestinaux.
  - Pullulation microbienne intestinale
- Autres causes :

  . Déficits congénitaux touchant le transport ou l'utilisation, notamment le déficit en Transcobalamine II.
  . Défaut d'apport: exceptionnel, concerne les végétariens stricts.
  . Causes médicamenteuses : colchicine, néomycine, metformine qui inhibent l'absorption de la vit B12.

6. **Reconnaitre les diagnostics différentiels**

- **Les anémies macrocytaires non-mégaloblastiques** anémies post hémorragiques ou hémolytiques.
- **Aplasies médullaires**

7. Traiter la carence en FAP

Buts:

- Corriger l'anémie et les autres anomalies hématologiques.
- Restituer les réserves vitaminiques.
- Traiter l'affection causale.

Présentations :

- Acide folique (Foldine*) en Cp à 5mg.
- Acide folinique (Lederfoline*)en Amp à 50 mg en IM ou IV si malabsorption
- Vitamine B12 (Hydroxocobalamine* ou Cyanocobalamine*) en Amp de 100 ou 1000γ par voie parentérale

Indications:

❖ **Déficit en vitamine B12 :**

- Absence de signes neurologiques : une Amp à 100 en IM/jour jusqu'à correction de l'anémie (durée moyenne 2 mois)
- Présence de signes neurologiques : continuer le traitement jusqu'à disparition ou stabilisation des signes neurologiques
- Vitamine B12 : 1000 gamma en IM/mois si anémie de Biermer+ contrôle endoscopique tout les 2 ans.

❖ **Déficit en vitamine B9 :**

Adultes : 20 mg/j, enfant : 10 mg/j, nourrisson : 5 mg/j per os pendant 2 mois pour corriger l'anémie et reconstituer les réserves

Traitement préventif : femme enceinte, cirrhose, anémies hémolytiques chroniques, hémodialyse

HEMOLYSE PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

Pr Z. Kaci, année 2016

A l'issu du cours, l'étudiant doit savoir:

1- **Définir l'hémolyse physiologique :**
hémolyse normale, destruction du globule rouge au bout de 120 jours (terme de sa vie) par sénescence.

2- **Définir l'hyper hémolyse**:
Hémolyse pathologique: raccourcissement de la durée de vie des globules rouges.

3- **Décrire le mécanisme de l'hémolyse physiologique :**

→ **Rappels sur le globule rouge (GR):**

- **Morphologie** :
  Cellule anucléé en forme de disque biconcave de 7-8u
  À l'état normal : forme , taille et coloration identiques
  -**Anomalies de forme**: poikilocytose (GR déformés) : ovalaire, dentelé, en larmes……..
  -**Anomalie de taille**: anisochromie
  microcytose: diamètre inférieur à 6u.
  macrocytose: diamètre supérieur à 9u.
  -**Anomalie de couleur**: anisochromie (hypochromie, polychromatophilie).

- **Structure** :
  comprend deux parties: membrane et contenu
  63% d'eau
  33% d'hémoglobines
  4% d'enzymes , électrolytes
  Membrane: souple, rôle essentiel dans le maintien de la forme et sa déformabilité. Porte les antigènes des groupes sanguins.

→ **l'hémoglobine (Hb):** 33% du poids du GR
synthèse dans cytoplasme (mitochondries) des érythroblastes médullaires.

❖ Structure des Hb normales:
  Embryon: Hb GOWERS , disparait au 3ème mois de la vie fœtale
  N-né: Hb F (fœtale) , disparait normalement au cours de la 1ère année
  Adulte: Hb A : 98% et Hb A2 <3,3%
  - Hb A: faite de 2 chaines alpha et 2 chaines béta.
  - Hb A2: alpha2 delta2
  - HbF: alpha 2 gamma 2

❖ Fonction : transport de l'oxygène

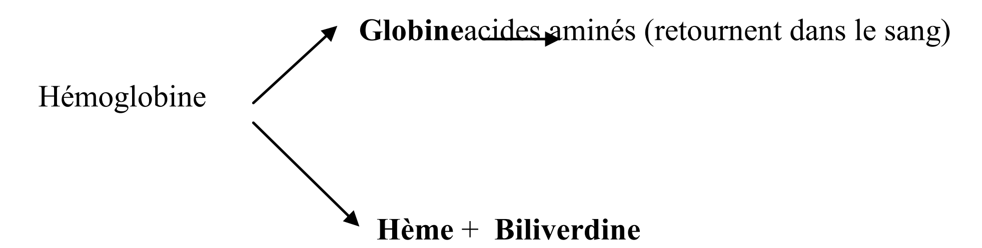
❖ Les enzymes: (PK et G6PD) rôle primordial dans la survie et les fonctions du GR.

Hémoglobines anormales: environ 500 ont été décrites

→ **Mécanisme del'hémolyse physiologique :**
l'hémolyse est liée au vieillissement du globule rouge,
diminution du stock enzymatique.
modification de la forme avec gonflement (sphérocyte) puis lyse.

Siège: système réticulo-endothélial :
MO: 50% rate: 25% foie: 25%.

Conséquences:
- destruction du GR et libération de l'Hb.
- libération des AA qui sont recyclés.
- formation de bilirubine indirecte ou libre ou non conjuguée.



Phénomènes de compensation :
- Production= Destruction.
- Chaque jour le même nombre de GR détruit par hémolyse physiologique est compensée par la production médullaire.

4- Décrire le mécanisme de l'hyper-hémolyse

Deux situations: soit modification de la constitution des GR, soit modification de leur environnement.

a. Modification de la constitution du GR

Se sont des anomaliescongénitales :
- Causes intrinsèques,
- L'hémolyse est le plus souvent intra tissulaire.
- Se manifestent par une hyper-hémolyse de type chronique: hémolyse à prédominance splénique.
- Exemples :
  . **anomalies de l'Hb** : hémoglobinopathies quantitative ou qualitative.
  Béta thalassémie: déficit de synthèse des chaines de globine (anomalie quantitative).
  Drépanocytose : hémoglobinose S : mutation d'un acide aminé (anomalie qualitative).

. **déficit enzymatique** : enzymopathie : déficit en PK, déficit en G6PD.
. **atteinte de la membrane du GR** : sphérocytose.

- Clinique: triade d'hémolyse chronique : **pâleur + ictère +splénomégalie.** La triade peut être incomplète : pâleur+ictère.

- Biologie: anémie régénérative (rétic > 120 000/mm 3) + BID > 10mg/l) et fer sérique souvent augmenté.

b. modifications de l'environnement des GR:

Se sont des anomalies acquises: immunologiques et non immunologiques.
La cause est extrinsèque et l'hémolyse est souvent intra vasculaire.

- Clinique: tableau d'hémolyse aigue
triade classique: choc,oligurie ,urines couleur porto ou sélecto, s'y ajoute la douleur abdominale et/ ou lombaire ; il s'agit d'une **urgence médicale.**

- Biologie: Hémoglobinémie(plasma rosé),Hémoglobinurie, haptoglobine basse

5- Énumérer les étiologies de l'hyper-hémolyse:

a. Anémies hémolytiques congénitales :

- **Aigue**: déficit en G6PD. Diagnostic : dosage enzymatique
- **Chronique** :
  - hémoglobinopathie: diagnostic par l'électrophorèse de l'hémoglobine.
  - anomalie de la membrane : diagnostic par la résistance globulaire aux solutions hypotoniques.
  - déficit enzymatique : dosage des enzymes le plus souvent PK, à faire en dehors des crises hémolytiques.

b. Anémies hémolytiques acquises:

- **Aigue**: choc transfusionnel.
  septicémie.
  paludisme.

- **Chronique**: anémie hémolytique auto immune (AHAI). Le TCD (test de coombs direct) est le plus souvent positif.

ANEMIES HEMOLYTIQUES CONGENITALES (AHC)

BETA THALASSEMIE –DREPANOCYTOSE

Dr N. Zidani, Dr C. Kerrar, année 2016

A l'issu du cours l'étudiant doit

1. Reconnaitre les différents types d'hémoglobines normales,leur taux et leurs structures :
-Hb normales : HbA($\alpha 2\beta 2$) = 97% ,Hb F ($\alpha 2\ddot{y}2$) = trace,Hb A2($\alpha 2d2$) = 1.7 à 3.3%.

2. Définir et classer les anomalies de l'Hb : hémoglobinopathies

2.1) Anomalies quantitatives : diminution ou absence de synthèse d'une des chaines de globine.
Les plus fréquentes :
-Beta thalassémie (diminution ou absence de chaineβ).
-Alpha thalassémie (diminution ou absence de chaine alpha).

2.2) Anomalies qualitatives : anomalie de la structure de l'hémoglobine, il en résulte une Hb anormale.
Les plus fréquentes :
- Drépanocytose :Hb S
- Hémoglobinose C

A. BETA THALASSEMIE :

1) Définir la beta thalassémie homozygote: A.H.C à transmission autosomale récessive due à une diminution ou à une absence de synthèse de chaines Beta-globine.

- Diminution desynthèsede chaines $\beta \rightarrow \beta^{+}$
- Absence de synthèsede chaines $\beta \rightarrow \beta^{\circ}$

2)Décrire la répartition géographique et la fréquence du trait thalassémique en Algérie:

- Le trait Beta thalassémique en Algérie est de 02%.
- Fréquente au pourtour du bassin méditerranéen

3) Décrire le mode de transmission :

- Transmission Mendélienne :autosomalerécessive.
- 02 formes génotypiques : Homozygote, Hétérozygote.
- Les mariages consanguins augmentent les chances d'unir 02 sujets hétérozygotes.

4) Décrire le mécanisme physiopathologique et énumérer les conséquences cliniques et biologiques de la forme Homozygote :

a- les mécanismes de l'anémie

L'absence ou la diminution des chainesβentraineunexcès de chaines α . Les tétramères α sont instables et peu solubles, ils s'oxydent et précipitent dans l'érythroblaste, induisant des altérations des membranes et destruction des érythroblastes, ils sont toxiques pour la membrane cellulaire et nucléaire des érythroblastes.La conséquence est :

- La destruction des érythroblastes dans la MO, c'est l'é**rythropoïèse inefficace** ou avortement intra-médullaired'où l'**anémie peu régénérative**(1[er]mécanisme de l'anémie)

Lesérythroblastes synthétisantHbF arrivent à maturation peu chargés en Hb, d'où la **microcytose et l'hypochromie**des GR qui présentent desanomalies morphologiques : c'est la **poïkilocytose.**

-Ces anomalies de formes entrainent une Hémolyse (2[ème]mécanisme de l'anémie) ayant comme conséquence clinique la **triade d'hémolyse chronique**

b- Les conséquences de l'anémie et de l'hémolyse

-.L'anémie profonde chroniqueà l'origine d'une hypoxie stimule lasynthèse d'érythropoïétine ayant comme conséquence une hyperplasie érythroblastiqueavec expansion médullaireérythroblastique(EB)à l'origine **des dysmorphies cranio-faciales**.

-.le fer provenant de l'hyper hémolyse, de l'augmentation de l'absorption digestive et le ferdes transfusions au long cours est à l'origine d'une surcharge en fer puis d'une hémochromatose.

-.L'hyper-hémolyseentraine unesurconsommation d'acide folique,une lithiase vésiculaire par hyper bilirubinémieet une hyper uricémie.

5) Citer les 3 formes cliniques de la Beta thalassémie :

- Majeure :maladie de Cooley
- Intermédiaire
- Mineure :hétérozygote

6)Décrire le tableau clinique de la thalassémie majeure ou maladie de Cooley

a/Clinique : les signes cliniques apparaissent lors de la commutation des 02 Hb

-Début : entre 6-18 mois

-L'interrogatoire recherchera : des cas similaires familiaux, notion de transfusion, et une consanguinité

-Connaitre les circonstances de découverte(CDD) :Cassure de la courbe de croissance,PCM,infection à répétition.

-Manifestations cliniques

- RSP.
- Triade d'hémolyse chronique : PCM ŔSubictère conjonctival ŔSPM/HPM.
- Dysmorphies cranio-faciale.

b/ Citer les examens complémentaires pourposerle diagnostic

b.1. Les examens d'orientation

FNS : Hb< 7 g/dl anémie sévère microcytaire hypochrome.

Retic : > 120.000 régénérative.

FS : dystrophies des GR avec signes de régénération (Polychromatophilie, erythroblastémie et myélémie).

b.2. Bilan d'hémolyse : Bilirubine ind> 10 mg/l. Fer sérique augmenté > 70 µg/l, LDH : élevé

b.3. Les examens spécifiques (laboratoire spécialisé)

- Electrophorèse de l'Hb à PH alcalin(faite avant toute transfusion) :

- HbA= 0 (B°),HbA présente avec taux faible (B+ ≤10%).
- HbA2 : normale ou légèrement augmentée.
- HbF : majoritaire

-Confirmation diagnostic : par l'enquête familialechez les 02 parents :

- FNS : pseudo polyglobulie microcytaire.
- Electrophorèse d'Hb : A2 ≥ 3 ,3%. Ils sont des beta thalassémiques hétérozygotes

7) Enumérer les différentes complications liées à la maladie de Cooley et celles liées au traitement :

- Lithiase vésiculaire
- Hypersplénisme
- Infections
- Crise aplasique par carence en acide Folique.
- Hémochromatose des Gonades : hypogonadisme : retard pubertaire, pas de puberté, accentuation du RSP.
- Complications liées aux transfusions sanguines:allo immunisation

8) Reconnaitre une forme majeure d'une forme intermédiaire :

a) BETA THALASSEMIE INTERMEDIAIRE :

- Découverte plus tardive
- Tableau clinique moins bruyant.
- Triade d'hémolyse chronique
- Déformation CF modérées.
- FNS : Hb : 7-9 g/dl.
- Indépendance transfusionnelle

b)THALASSEMIE MINEURE OU TRAIT THALASSEMIQUE OU HETEROZYGOTE :

- asymptomatique
- FNS : pseudo polyglobulie microcytaire
- Dosage de la A2 > 3,3%.

9) Enumérer les examens complémentaires à effectuer avant toute transfusion :

- Groupage phénotypé dans le système Rhésus et Kell.
- Sérologie virale(HIV,hépatite B et C)
- Recherche d'agglutines irrégulières (RAI)

10) Décrire le traitement symptomatique et curatif :

a) Symptomatique :

. TRT de l'anémie : **transfusion** de culots globulaires phénotypéscompatibilisés filtrés
. Lutter contre l'**infection** :antibio prophylaxie Ospen (PO).
. Lutter contre la **carence en folates** : Vitamine : **B9**
. Lutter contre la surcharge en fer : **la Chélation**. ce TRT sera débuté dès que la Ferritine ≥ 1000 ng/ml ou après 10 à 15 transfusions afin de maintenir un taux de Ferritine ≤ à 500 ng/ml pour éviter les complicationspoly viscérales de la surcharge en fer.
. **splénectomie** en cas d' hypersplénisme, aprèsl'âge de 05 ans, précédée de la vaccination Anti-pneumococcique.
. **Inducteur de l'HbF** (Hydroxyurée :Hydréa):permet unespacement des transfusions

b) Curatif : Greffe de moelle osseuse (GMO) et la thérapie génique

c) La surveillance : elle est mensuel, trimestriel et annuelle. Elle est clinique, biologique et radiologique.

10) Citer les mesures préventives à prendre pour la prévention : comprend :DPN ,CG, dépistage des hétérozygotes.

B)<u>DREPANOCYTOSE</u> :

1) Définir la drépanocytose :

AHC caractérisée par le remplacement de l'acide glutamique par la valine en position 6 sur la chaine Beta de la globine aboutissant à la formation d'une Hb anormale : Hb S

2) Décrire la répartition géographique :

- Le trait drépanocytaire est de 1% en Algérie.
- Il existe des foyers à l'Est : Annaba,Taraf, Skikda et auSud : Touggourt, Ouargla ou le trait drépanocytaire peut atteindre un taux de 3%.
- Fréquence maximale dans la population noire : Américaine, Afrique noire et bassin méditerranéen.

3) Connaitrele mode de transmission :

- Autosomale récessive, 02 formes génotypiques : homozygote et hétérozygote
- Un mariage consanguin augmente les chances d'unir 02 sujets hétérozygotes

4) **Décrire le mécanisme physiopathologique de la drépanocytose homozygote :**

Lors de la désoxygénation qui suit le passage dans la microcirculation, la molécule d'Hb subit un changement de conformation :

1) Elle établit **des liaisons avec d'autres HbS** : c'est lapolymérisationet la falciformation desGR qui se déforment en faucilles:ce sont des drépanocytes,
2) Les drépanocytes rigides obstruent les petits vaisseaux entrainant desCrisesvaso-occlusives aigues (se manifestant par des douleurs) et forment des micro thrombus à l'origine d'infarctus tissulaires (involutionsplénique, nécrose des têtesfémorales, atteinte de la rétine, intestin)
3) Le GR drépanocytaire est fragile →Hémolyse : triade d'hémolyse chronique
4) **la falciformation** entraine une altération de la membrane du GR drépanocytaire ayant comme conséquences
   - Déshydratation qui favorise la falciformation
   - Fragilisation du GR
   - Surface externe GR pro coagulante

D'où l'adhérence du GR à l'endothélium, interaction à des cellules multiples (PNN, plaquette) dans un contexte inflammation →amplifications des accidents vaso occlusifs

5) **Les facteurs favorisant la falciformation:**
   - situations d'hypoxie : Séjouren altitude Ŕ anesthésie générale, infection (pneumopathie), insuffisance cardiaque
   - situations d'hyperviscosité : Déshydratation,fièvre, acidose, changement brusque de température

6) **Décrire le tableau cliniquede la fo rme homozygote S/S**

-Le début : entre 06 mois et 1 an quand l'HbFdiminue et laisse place à l'HbS

-L'examen clinique:

. Tableau d'hémolyse chronique avec accès aigu d'hemolyse(PCM,subictéreconjonctival, SPM)

. Crise douloureuses (Effort ŔStress ŔFièvre ŔDSH)

. Retard staturo pondéralmoins marqué

7) **Enumérer les différentes manifestations cliniques selon la tranche d'âge :**

[06 à 3 ans] :

- Triade d'hémolyse chronique (pâleur, subictère, SPM)
- Séquestration splénique
- Crises vaso occlusives (CVO) : Syndrome main pied,douleurs abdominales

[3 à 15 ans] :

- Triade d'hémolyse chronique (disparition de la SPM après 10 ans)
- CVO : (douleurs osseuses - Priapisme, syndrome thoracique…..)

-Infection : Urinaire ŔOstéomyélite

- Crise aplasique

[Plus de 15 ans] :

-PCM, Ictère
- CVO
- Infection
- Lithiase vésiculaire
- Complications dégénératives :Ostéo-nécrose de la tête fémorale ; HTAP, ulcère de jambe, rétinopathies, ….

8) Citer les examens complémentaires pour poser le diagnostic:

a/ Examens d'orientation :

. FNS : Hb : 7 Ŕ9 g/dl (variable d'un patient a l'autre)
normocytaire normochrome
. Retic : > 120 000 (trèsrégénérative)
. FS : drépanocytes

b/ Bilan d'hémolyse :
-hyperbilirubinémie indirecte
- Fer sérique augmenté
- LDH augmentées

c/ Examens spécifiques :
-Test defalciformation :positif
-Electrophorèse de l'hémoglobine du patient : Hb A = 0 et présence de l'Hb S majoritaire
-L'enquête chez les deux parents:
. FNS : sans anomalie
. Electrophorèse de l'hémoglobine : S hétérozygote chez les 02 parents(Hb S = 40%,A = 60%)

9) Enumérer les différentes complications :

- CVO
- Infarctus splénique Ŕ mésentérique Ŕ rénaux- pulmonaire- cérébraux-priapisme-thoracique
- Crises de déglobulisation : Hyper hémolyse, séquestrationsplénique, crise aplasique (Carence enfolates)
- Syndrome. thoracique aigu :
  - Complication grave mettant en jeu le pronostic vital
  - Il est multifactoriel: Infection,embolie pulmonaire, infarctus costaux
  - Tableau clinique :• Toux + Fièvre + Dyspnée + Expectoration•Crépitant ou souffle tubaire • Infiltrat radiologique
- Accident vasculaire cérébral
- Nécrose des têtes fémoraleset humérales

La morbidité infantile estimportante,l'espérance de vie peut atteindre 40 Ŕ50 ans et plus

10) Reconnaitre les autres syndromes drépanocytaires:

a/-Drépanocytose hétérozygote : asymptomatique sauf situation d'hypoxie sévère
b/-S-thalassémie :double hétérozygotefait partie des syndromes drépanocytaires majeurs
c/-S/C

11) Enumérer les examens complémentaires à effectueravant tout traitement

- Groupage sanguin phénotypé dans le système RhésusetKell
- Sérologie virale : HIV, HCB, HCV
- Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI)

12) Décrire le traitement symptomatique et le traitement curatif

a) Traitement symptomatique

- Lutter contre la douleur : Préventiondes CVO :par une hygiène de vie
- CAT devant une CVO :
  Repos au chaud et au calme,Hyperhydratation,Oxygénothérapie, prescrire des antalgiques mineurs (Paracétamol / Aspirine)
  ➔Si pas de sédation, passer aux antalgiques majeurs : dérivés morphiniques
  ➔Si au bout de12 à 24 H persistance des douleurs : indiquer la transfusion ou l'échange partiel selon le taux d'hémoglobine
- Prévenir la carence en acide folique 5 mg 2 x/ j,15j/mois
- Antibiothérapie prophylactique : Oracilline ou Extencilline
- La chélation sera indiqué si Ferritinémie > 1000 µg/l
- L'inducteur de l'Hb F Hydréa (Hydroxyurée) : augmente la synthèsede l'Hb F,il sera indiqué si la fréquence des CVO ≥ 3 / an(03 hospitalisations)

b) Traitement curatif :greffe de moelle osseuse allo génique (GMO) et la thérapie génique

c) La surveillance : le suivi sont mensuels, trimestriels et semestriels. Le suivi est clinique, biologique et radiologique pour la détection de complications liées à la maladie et au traitement

13) Citer les mesures à prendre pour la prévention de la maladie :

. Dépistage desformes hétérozygotes,
. Conseil génétique
. Diagnostic prénatal

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ANEMIE

Dr Y. Redjimi-Berkouk, Année 2016

A l'issu du TD l'étudiant doit être capable de :

I/ Définir l'anémie
L'anémie est un symptôme biologique définie par un taux d'hémoglobine inférieur: à 12g/dl chez la femme et à13g/dl chez l'homme.

II /Reconnaitre l'intérêt de la question
• Fréquence : motif de consultation très fréquent.
• Age : l'anémie peut survenir à n'importe quel âge.
• Diagnostic : Facile► Hémogramme
• Diagnostic étiologique +++++ : les causes sont multiples.
• thérapeutique : correction de l'anémie et traitement de l'étiologie.
•Pronostic : dépend de l'étiologie.

III/Reconnaitre une anémie =Savoir établir un diagnostic positif

1/ Circonstances de découverte :
►Découverte fortuite : numération systématique.
►Symptômes liés à l'anémie : asthénie, polypnée, dyspnée d'effort tachycardie, céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles, pâleur de la peau et des muqueuses, souffle systolique anorganique, troubles de la conscience.

2 /Examen clinique :
►Signes généraux :en général absents.
►Signes fonctionnels: asthénie
→Signes liées à l'hypoxie cérébrale: céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreilles, lipothymie.
→Signes d'intolérance cardiaque : tachycardie, palpitations, dyspnée d'effort.
►Signes physiques :
→ Pâleur cutaneo -muqueuse : maître symptôme, recherché au niveau de la peau et des muqueuses .Paume des mains, gencives et conjonctives.
→souffle systolique anorganique.
→ Œdèmes des membres inferieurs discrets

3/Examens para- cliniques
Hémogramme → une diminution parallèle:
-Des globules rouges
-Hématocrite
-Hémoglobine

Hémoglobine
. <12g/dl : Femme.
. <13g/dl : Homme
. < 10.5/dl : Femme enceinte
. <10g/dl : Nourrisson de 29 à 2 ans
. <11,5 : enfant de 02 à 12 ans

IV/ Apprécier la profondeur de l'anémie

Rechercher les signes d'intolérance :

► Cardiaques : tachycardie, hypotension, Palpitation, Dyspnée.

►Cérébraux: vertiges, lipothymies.

► Décoloration des paumes des mains =Réduction taux d'hémoglobine de plus de 50%

V/ Eliminer ce qui n'est pas anémie = Diagnostic différentiel

►Les pâleurs non anémiques (teint, ethnie), les muqueuses sont bien colorées.

►Les fausses anémies par hémodilution :

→Grosse splénomégalie.
→Dysglobulinémie
→Femme enceinte

VI/ Rechercher la cause de l'anémie = Etablir un diagnostic étiologique :

Le diagnostic étiologique repose sur un faisceau d'arguments :

1►**Anamnestiques:**

L'âge, le sexe, les antécédents ; conditions socio-économiques, type d'alimentation;
Notion de récidive, l'ethnie, le début brutal ou progressif, saignement, pathologies associées.

2►**Cliniques:** il précisera les signes associés à la pâleur cutanéo- muqueuse :

- →Troubles des phanères.
- →Troubles du transit.
- →Signes neurologiques,
- → Ictère, splénomégalie, hépatomégalie,
- →Dysmorphie faciale, adénopathies, signes hémorragiques, douleurs articulaires ou osseuses, couleur des urines.

3►**Examens para-cliniques:**

→ Hémogramme complet :
GR avec taux d'Hb, d'Ht, VGM, TGMH, Réticulocytes, leucocytes et plaquettes.

→Les autres examens seront demandés en fonction de l'orientation diagnostique : bilirubinémie, sidérémie, Capacité totale de fixation de la transferrine, coefficientde saturation, ferretinémie, dosages vitaminiques, Électrophorèse de l'hémoglobine, dosage des enzymes, érythrocytaires, résistance globulaire, test de coombs, test de Ham Dacie, médullogramme voire biopsie osteo- médullaire.

4►**Etablir un diagnostic étiologique on s aidera de deux paramètres d'orientation très importants : le VGM et le taux de réticulocytes :**

-VGM normal : entre 80 et 100fl

- → VGM >100fl → macrocytose
- → VGM <80fl → microcytose
- → VGM entre 100 et 80fl normocytose

-Taux de réticulocytes normal est compris entre 25000 et 120 000 pour une hémoglobine normale

- → >120 000 anémie régénérative ► origine périphérique
- → <120 000 anémie arégénérative ► origine centrale

On distingue schématiquement deux grands groupes :

1/<u>Les anémies par insuffisance de production médullaire(Centrale)</u> :

► Elles regroupent

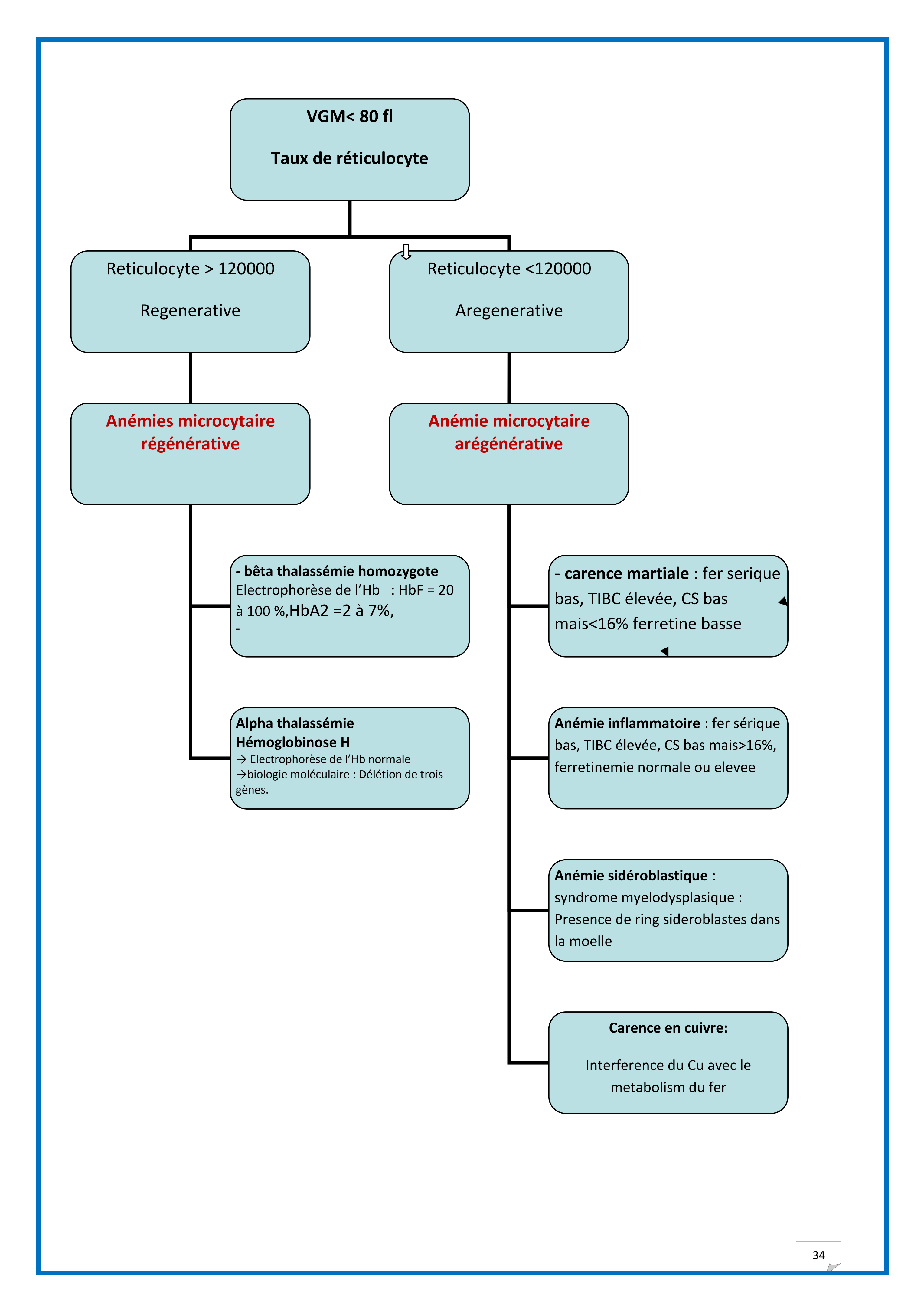
- → Les anémies carencielles.
- → Les erythroblastopénies.
- →Les aplasies médullaires congénitales et acquises.
- → Les syndromes myélodysplasiques.
- →Les anémies secondaires à une maladie générale
- →les envahissements médullaires.

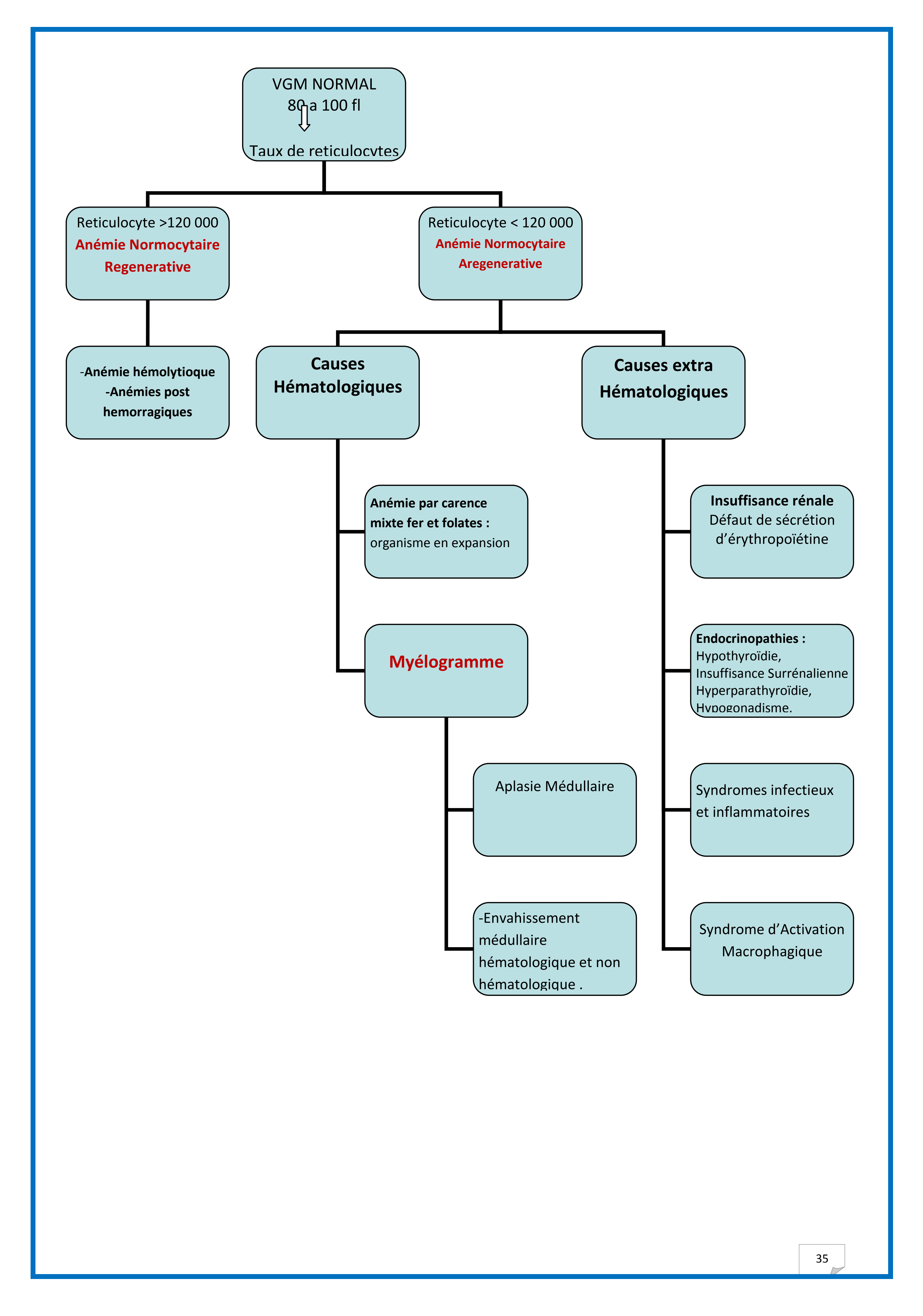
2/<u>Les anémie par hyper hémolyse(périphérique)</u>

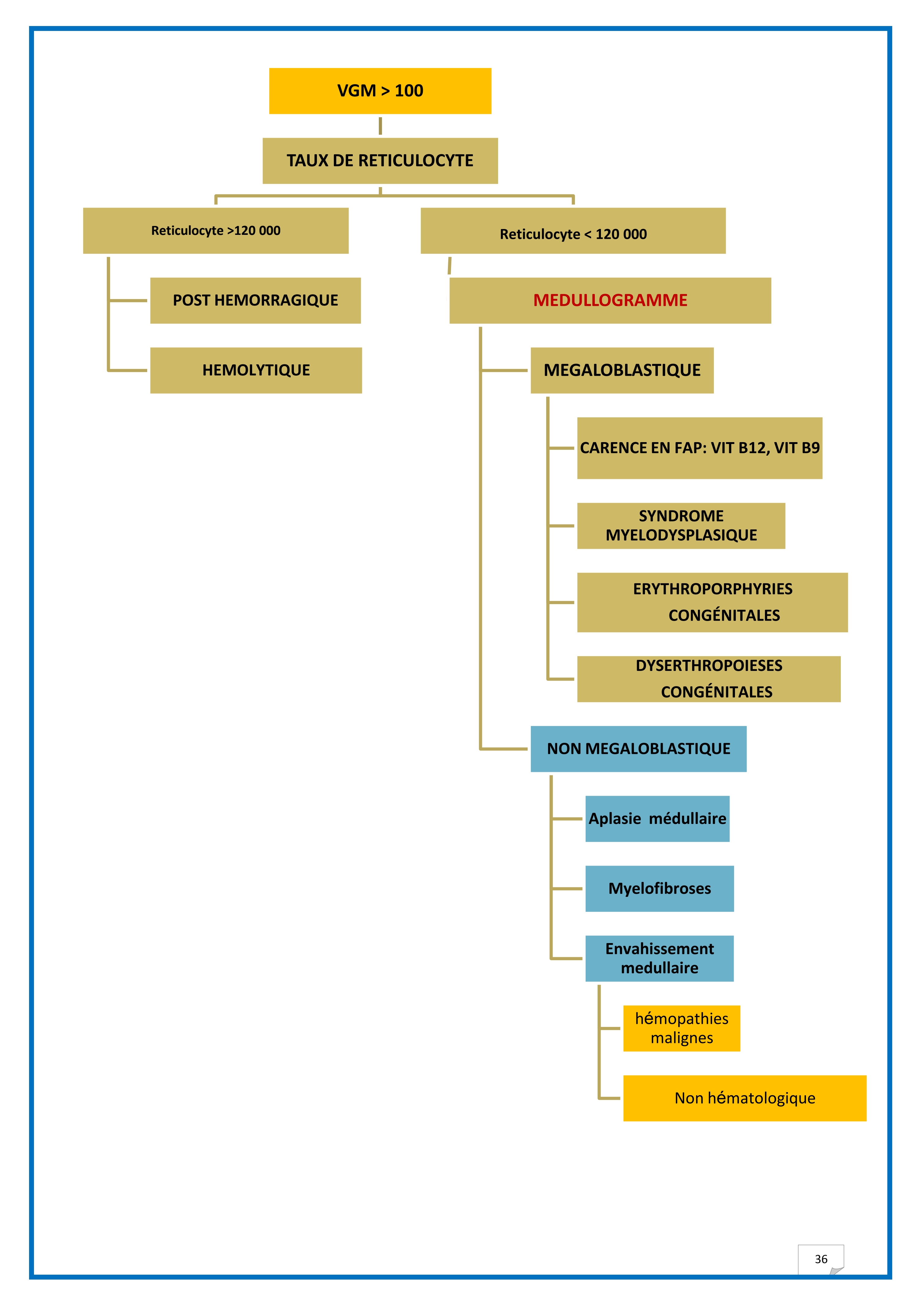
►Elles regroupent
Les anémies hémolytiques constitutionnelles et acquises.

►On discutera sur les organigrammes ci-dessous 04 grands groupes :

- Les anémies microcytaire régénératives
- Les anémies microcytaire arégénératives
- Les anémies macrocytaires et /ou normocytaires régénératives
- Les anémies macrocytaires et /ou normocytaires arégénératives.


VGM< 80 fl
Taux de réticulocyte
Reticulocyte > 120000
Regenerative
Reticulocyte <120000
Aregenerative
Anémies microcytaire régénérative
Anémie microcytaire arégénérative
- bêta thalassémie homozygote
Electrophorèse de l'Hb : HbF = 20 à 100 %,HbA2 =2 à 7%,
-
Alpha thalassémie
Hémoglobinose H
→ Electrophorèse de l'Hb normale
→biologie moléculaire : Délétion de trois gènes.
- carence martiale : fer serique bas, TIBC élevée, CS bas mais<16% ferretine basse
Anémie inflammatoire : fer sérique bas, TIBC élevée, CS bas mais>16%, ferretinemie normale ou elevee
Anémie sidéroblastique : syndrome myelodysplasique : Presence de ring sideroblastes dans la moelle
Carence en cuivre:
Interference du Cu avec le metabolism du fer


VGM NORMAL
80 a 100 fl
Taux de reticulocytes
Reticulocyte >120 000
Anémie Normocytaire
Regenerative
Reticulocyte < 120 000
Anémie Normocytaire
Aregenerative
-Anémie hémolytioque
-Anémies post
hemorragiques
Causes
Hématologiques
Causes extra
Hématologiques
Anémie par carence
mixte fer et folates :
organisme en expansion
Insuffisance rénale
Défaut de sécrétion
d'érythropoïétine
Myélogramme
Endocrinopathies :
Hypothyroïdie,
Insuffisance Surrénalienne
Hyperparathyroïdie,
Hypogonadisme.
Aplasie Médullaire
Syndromes infectieux
et inflammatoires
-Envahissement
médullaire
hématologique et non
hématologique .
Syndrome d'Activation
Macrophagique


VGM > 100
TAUX DE RETICULOCYTE
Reticulocyte >120 000
Reticulocyte < 120 000
POST HEMORRAGIQUE
HEMOLYTIQUE
MEDULLOGRAMME
MEGALOBLASTIQUE
CARENCE EN FAP: VIT B12, VIT B9
SYNDROME MYELODYSPLASIQUE
ERYTHROPORPHYRIES CONGÉNITALES
DYSERTHROPOIESES CONGÉNITALES
NON MEGALOBLASTIQUE
Aplasie médullaire
Myelofibroses
Envahissement medullaire
hémopathies malignes
Non hématologique
36

GROUPES SANGUINS ET TRANSFUSION SANGUINE

Dr H. Ahmidatou, année 2016

A l'issue de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

a) **Définir les groupes sanguins**
Les groupes sanguins sont un ensemble **d'antigènes** constitués en systèmes génétiquement induits. Les groupes sanguins **érythrocytaires** (système ABO, système Rhésus, système Lewis et autres systèmes) sont les plus importants.

b) **Définir les antigènes et anticorps (réguliers et irréguliers) des groupes sanguins**
Antigène (Ag) : mosaïque fixée sur la membrane du globule rouge
Anticorps (Ac) : libre dans le sérum. Ils peuvent être :
- naturels ou réguliers (Ac des groupes ABO)
- acquis ou irréguliers (agglutinines irrégulières ou auto anticorps)

c) **Décrire le mode de transmission des antigènes du système ABO**
La transmission héréditaire suit la loi de Mandel, A et B sont dominants sur le O.
Donner les différents phénotypes et génotypes.

d) **Rappeler la notion du conflit immunologique antigène-anticorps et son résultat (agglutination/ hémolyse)**
La formation du complexe antigène-anticorps : agglutination in vitro (principe des groupages sanguins) et hémolyse in vivo (accidents transfusionnels).

e) **Reconnaître la définition des groupes sanguins érythrocytaires :**
Les groupes sanguins :
- Système ABO : groupe A, B, AB et O.
- Système Rh : D, C, c, E, e
  Du (D faible) : à rechercher systématiquement chez tous les donneurs rhésus négatif car risque d'allo-immunisation.
- Autres systèmes : Kell, Duffy, Kidd, Lewis, MNS…
  Nécessaires à déterminer chez les polytransfusés

Détermination des groupes sanguins ABO et Rhésus
- ABO : principe et interprétation des deux méthodes (Beth Vincent et Simonin)
- Rhésus : principe et interprétation

f) **Enumérer les modes d'acquisition d'anticorps irréguliers :**
Vaccination, grossesse (allo-immunisation foeto-maternelle), stimulation environnementale et transfusion incompatible.

g) Reconnaître les règles de la transfusion

-Notion fondamentale : en cas de transfusion incompatible, les globules rouges du donneur sont détruits par les anticorps du receveur.
-La transfusion iso-groupe iso-rh est à respecter.
-Notion de groupe O dangereux : définition (sujet O avec hémolysines anti A et/ou anti B), danger en transfusion.

h) Reconnaître l'intérêt du phénotype chez les malades polytransfusés

Allo-immunisation et inefficacité transfusionnelle chez les polytransfusés (exemple : les thalassémiques) en cas de transfusion incompatible d'où l'intérêt de transfuser les polytransfusés par des culots globulaires iso-groupes iso-Rh phénotypés compatibilisés et filtrés.

i) Définir la transfusion sanguine

La transfusion sanguine est le passagedu sang total ou d'un de ses composants d'un sujet sain dit 'donneur' à un sujet malade dit 'receveur'.

j) Rappeler les constituants du sang

Globules rouges, globules blancs, plaquettes et plasma

k) Reconnaître comment se fait la sélection des donneurs de sang

- Donneur : âge, Interrogatoire (maladie chronique, antécédent de transfusion sanguine, maladie transmissible, prise de médicament, infection, intervention chirurgicale…) et examen physique complet.
- Dons : 3 à 4 fois par an

l) Citer les produits sanguins labiles (PSL) après séparation du sang total, leurs conditions de conservation et leurs durées de stockage

Conditions de prélèvement :

- Poches stériles simples ou multiples avec anticoagulant et conservateur
- Prélèvement : asepsie (risque de contamination), 400 ml par don.

Préparation :

- PSL :
  - à partir du sang total, séparation par centrifugeuse pour poches à sang
    CG (culot globulaire), PFC (plasma frais congelé), CPS (concentré de plaquettes standards), cryoprécipité et PDC (plasma depourvu de cryoprécipité)
  - Par aphérèse : à partir d'un donneur
    CUP (concentré unitaire de plaquettes), PFC, cellules souches périphériques…
- Produits stables (industriels) : par fractionnement du plasma (grand nombre de donneur > 1000)
  Albumine, concentré de facteur VIII et IX, facteur VII, fibrinogène, facteur willebrand, immunoglobulines …

Conservation et stockage :

Température et durée de stockage de chaque PSL (sang total, CG, CPS, CUP et PFC).

m) Énumérer les indications de chaque dérivé sanguin

CG : anémie sévère mal tolérée (transfusion ponctuelle), anémies hémolytiques congénitales (ex: Beta thalassémie), leucémies, néoplasies…

Transfusion de CG inutile voire dangereuse en cas d'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

CPS : thrombopénies d'origine centrale (leucémie, aplasie médullaire), thrombopathies, coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)…

Transfusion de CPS inutile voire dangereuse en cas de purpura thrombopénique auto-immun.

PFC : déficit en facteurs de la coagulation (hémophilie non typée, facteur V, facteur X, fibrinogène, CIVD), maladie de Willebrand.

Cryoprécipité : hémophilie A, maladie de willebrand

PDC : hémophilie B

n) Définir la quantité à transfuser de chaque dérivé sanguin

Donner la posologie à transfuser chez l'adulte et l'enfant de chaque PSL.

o) Reconnaître les précautions à prendre avant toute transfusion

Demande de groupage conforme, indication réfléchie, demande de RAI (recherche d'agglutinines irrégulières) récente, test de compatibilité au CTS, vérifier la compatibilité des groupages sanguins des poches et groupage du malade (carte de groupage deuxième détermination), vérifier le numéro et la date de péremption des poches, transfuser les PSL le plus rapidement possible, test ultime au lit du malade, noter tout acte transfusionnel sur un registre, noter tout incident ou accident lors de la transfusion.

p) Citer les paramètres de surveillance lors d'une transfusion

- Sujet conscient : état général, pouls, tension artérielle (TA), fréquence respiratoire (FR), température, diurèse.
- Sujet sous anesthésie générale : TA, pouls, diurèse, hémorragie en nappe.

q) Diagnostiquer un accident de la transfusion et le prendre en charge

- **Accidents immédiats :**
  - **Accident hémolytique aigu (incompatibilité ABO)**

    Souvent mortel, faute professionnelle, intérêt du contrôle ultime au lit du malade Mécanisme : les globules rouges du donneur sont détruits par les anticorps du receveur, hémolyse aigue et état de choc.

    Clinique : dès les premières gouttes, douleurs lombaires, signes de choc, urines rouges sélecto, oligoanurie.

    Conduite à tenir : arrêt immédiat de la transfusion, traitement de l'état de choc (remplissage, drogue), surveillance de la diurèse, garder la poche pour enquête (groupage), c'est un problème médico-légal.

    Ou Accident hémolytique aigu (incompatibilité ABO) : gravité, mécanisme, prévention, clinique et conduite à tenir.

- **Choc endotoxinique (sang contaminé)**
  Accident souvent mortel, intérêt de respecter les règles d'asepsie (prélèvement, préparation, stockage, transport et utilisation)
  Mécanisme : libération des endotoxines (choc septique)
  Clinique : dès les premières gouttes, sensation de froid, frissons et signes digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées), fièvre et état de choc.
  Conduite à tenir : arrêt immédiat de la transfusion, traitement de l'état de choc, antibiotique, surveillance de la diurèse, garder la poche de sang pour enquête bactériologique, c'est un problème médico-légal
  <u>Ou</u> Choc endotoxinique (sang contaminé) : gravité, mécanisme, prévention, clinique et conduite à tenir.
- **Autres accidents** : syndrome frissons hyperthermie, réaction allergique, surcharge circulatoire (œdème aigu du poumon), complications métaboliques.

▪ **Accidents tardifs :**
- **Maladies infectieuses transmissibles :**
  Hépatite B ou C, prévention : recherche de l'Ag HBs et l'anti HCV chez tous les donneurs et dosage des transaminases.
  Sida, prévention : recherche de l'Ac anti HIV (dépistage ELISA, confirmation Western Blot) et traitement des PSL (solvants et détergents).
  Autres : paludisme, CMV, syphilis
- **Autres accidents tardifs :**
  Hémolytiques : ictère du lendemain, ictère retardé (allo-immunisation, intérêt des RAI), inefficacité transfusionnelle.
  Non hémolytiques : purpura thrombopénique, rejet (GVH : graft versus host), hémochromatose (polytransfusés).

r) Reconnaître les principes de la sécurité transfusionnelle
Notion d'hémovigilance, prise en charge du donneur, traçabilité, suivi du donneur et receveur, politique du sang (législation, responsabilité, gestion et utilisation adaptée).

HÉMOSTASE

A/ INTRODUCTION ET HEMOSTASE PRIMAIRE

Dr M. Bensadok, Dr Y. Redjimi-Berkouk, année 2016

A l'issue de l'enseignement, l'étudiant doit être capable de :

Définir l'hémostase dans sa globalité

L'hémostase est l'ensemble de mécanismes physiologiques visant à prévenir toute hémorragie spontanée et permettant l'arrêt du saignement après une rupture vasculaire.

Citer les trois étapes de l'hémostase :

- L'HEMOSTASE PRIMAIRE est la première phase. Permet la formation d'un agrégat plaquettaire
- LA COAGULATION est la seconde étape: qui vient consolider l'agrégat plaquettaire par un réseau de fibrine.
- LA FIBRINOLYSE est la troisième phase permet la résorption de la masse fibrino-plaquettaire

1.HEMOSTASE PRIMAIRE

L'étudiant doit être capable de :

1-2-Définir la place de l'hémostase primaire dans le mécanisme de l'hémostase

C'est le temps vasculo-plaquettaire aboutissant à l'occlusion de la brèche vasculaire par la formation d'un agrégat plaquettaire ou thrombus blanc appelé encore clou plaquettaire.
Les différents mécanismes mis en œuvre, lors de cette 1ere étape, suffisent pour arrêter une hémorragie provoquée par la section de vaisseaux de petit calibre (capillaires, veinules, artérioles).

1-3-Définir l'hémostase permanente et réactionnelle

-L'hémostase continue ou permanente: qui assure le maintien du sang fluide à l'intérieur des vaisseaux intacts et prévient tout saignement spontané grâce à l'intégrité et à l'imperméabilité de la paroi vasculaire et grâce aux plaquettes qualitativement et quantitativement normales.
-L'hémostase correctrice ou réactionnelle**:** qui assure l'arrêt du saignement après lésion des petits vaisseaux. Par contre, une lésion d'un gros vaisseau nécessite une hémostase chirurgicale.

2- Décrire la physiologie de l'hémostase primaire.

2-1-Citer les éléments intervenant dans l'hémostase primaire : leur origine-leur rôle

a-Paroi vasculaire :

La paroi d'un vaisseau sanguin est composée de trois tuniques: media = cellules musculaires lisses, adventice = fibroblastes, intima = endothélium et sous endothélium. C'est l'intima qui joue un rôle dans hémostase primaire.
Endothélium: couche monocellulaire non thrombogène.

Les cellules endothéliales synthétisent la Prostaglandine (PGI2). Rôle : protection contre l'activation des plaquettes : vasoconstriction. Et synthétisent le facteur Willebrand
Sous-endothélium **:** composé de fibres collagènes, microfibrilles. Couche thrombogène **,**
Rôle dans le 1er temps de l'hémostase primaire.

b-Plaquettes :
Proviennent de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes au niveau de la MO
Elément anucléé de petite taille (2-3 micron de diamètre) de forme discoïde ,.
Durée de vie: 8 a 10 jours, destruction par phagocytose dans les macrophages(rate, foie)
Rôle : assure la formation du thrombus plaquettaire et permet l'exposition de phospholipides pro-coagulants.
La membrane plaquettaire présente des glycoprotéines de surface , le Facteur plaquettaire4 (PF4). (facteur pro-coagulant)
Contenu de la plaquette des granules : 2 types de granules :
-Les granules denses: ADP, ATP (énergie),Calcium (agrégation plaquettaire),Sérotonine (vasoconstriction)
- Les granules α :vWF,Fibrinogène, Facteur V, facteurs de croissance (factor PDGF),

c-Facteur Willebrand
Synthétisé par les mégacaryocytes et les cellules endothéliales.
Stockage dans les granules α(plaquettes) et les cellules endothéliales.
Rôle dans l'adhésion des plaquettes aux fibres collagènes.

d-Fibrinogène
Synthétisé par le foie. Taux plasmatique : 2-4g/L
Rôle dans l'agrégation des plaquettes entre elles

2-2-Décrire les deux temps de l'hémostase primaire
a-Le temps vasculaire:
La brèche vasculaire provoque une vasoconstriction réflexe qui entraîne le rapprochement des berges de la plaie et le ralentissement du courant sanguin favorisant la marginalisation des plaquettes.
Cette vasoconstriction réflexe est favorisée et entretenue par la libération de la Sérotonine lors du release plaquettaire.

b- La phase plaquettaire:
- Les plaquettes adhérentes au collagène sous-endothélial mis à nu par la brèche vasculaire grâce au Facteur de Willebrand (FVIIIw) etGPIb à la surface de la plaquette (collagène/FVIIIw/GPIb).
L'adhésion plaquettaire déclenche la synthèse de Thromboxane A2(TxA2) plaquettaire, induisant une vasoconstriction et une agrégation des plaquettes.
- Simultanément, les plaquettes sont activées et elles libèrent leur contenu dans la réaction de release après avoir subis une modification de leur forme et de la disposition des granules qui du centre passent en périphérie. Les substances libérées sont l'ADP, l'ATP et la Sérotonine (energie et vasoconstriction).
- Agrégation des plaquettes entre elles par le biais de GPIIb-IIIa et par l'intermédiaire du fibrinogène (GPIIb-IIIa/fibrinogène/GPIIb-IIIa) et cela de façon irréversible, pour former des agrégats plus ou moins importants, le thrombus blanc. L'agrégation des plaquettes nécessite la présence du calcium.

3-Explorer l'hémostase primaire

3-1-Connaitre les tests qui explorent l'hémostase primaire dans sa globalité.

a-Le temps de saignement (TS) : est un test qui explore l'hémostase dans sa globalité**.**

-Méthode de Duke(abandonnée): Consiste à inciser la partie centrale du lobule de l'oreille sur 5mm de long et 2mm de profondeur, recueillir le sang toutes les 30 sec jusqu'à l'arrêt du saignement. Normal étant inf à 5 mn.

-Méthode d'Ivy : Consiste à inciser l'avant-bras sur 4mm de long et 2mm de profondeur sous une pression de 40mmHg, recueillir le sang toutes les 30 sec jusqu'à l'arrêt du saignement. Deux techniques :Ivy incision, normes: 4-8 mn et Ivy 3 points, normes : 2-4 mn.
Limites : dépend de la qualité de la peau, de l'opérateur et de la prise d'un médicament comme aspirine (anti TxA2).

b-Le signe du lacet ou de la ventouse : Appréciation de la fragilité des vaisseaux. Normal si moins de 5 pétéchies sous une pression de 15mmHg.

c-Appréciation de la rétraction du caillot .Normal entre 50 et 90%.

3-2- Connaitre les principes de l'exploration des plaquettes.
a-Etude quantitative des plaquettes **:** numération plaquettaire sur EDTAŔNormes : 150-350 10^3 elt/mm^3 Ŕdoit <u>toujours être complétée par un frottis sanguin.</u>

b-Etude qualitative : étude de l'agrégation plaquettaire en présence de différents inducteurs (collagène, ADP, FVIIIw,thrombine…)Utilisée en cas de suspicion d'une Thrombopathie par l'étude de l'adhésivité et de l'agréabilité plaquettaire à divers inducteurs.

3-3- Connaitre l'exploration des autres facteurs de l'hémostase primaire.
a-Etude du FVIIIw : étude quantitative : Mesure du taux d'antigène de FVIIIw (vWF:Ag) -Normes : 50-150% et étude qualitative : Normes : 50-150%

b-Etude du fibrinogène **:** Mesure de coagulation -Normes : 2-4 g/l.

4-Reconnaitre les principaux troubles de l'hémostase primaire
a-Anomalies vasculaires : fragilité vasculaire acquise(immunologique) ou congénitale à l'origine d'un purpura orthostatique, sans anomalie des plaquettes.

b-Anomalie quantitative des plaquettes :
Thrombopénies: plaquettes <150 000elt/mm^3 Ŕse caractérise cliniquement par un purpura pétéchial et ecchymotique. Etiologies multiples.
Thrombocytemie : plaquettes > 600 000elt/mm^3. Peut-être primitive ou secondaire. Risque de thrombose.

c-Anomalie qualitative des plaquettes, anomalie de la fonction des plaquettes (Thrombopathies). Peuvent être acquises (aspirine, AINS, hémopathies malignes…) ou congénitales (Jean Bernard Soulier ou Glanzmann)

d-Deficit en facteurs :

- Maladie de Willebrand : Maladie hémorragique fréquente. Déficit héréditaire qualitatif ou quantitatif en vWF. Autosomale le plus souvent récessif.
- Hypo ou Afibrinogénémie : maladie héréditaire rare.
- Anomalie qualitative du fibrinogène : dysfibrinogénémie.

B/ COALGULATION

Dr. L. Louanchi, Dr C. Aboura, année 2016

L'étudiant doit être capable de :

I/ Définir,décrire les intervenants et les mécanismes de la coagulation

1). Définir la coagulation

La coagulation regroupe l'ensemble des phénomènes permettant de solidifier le clou plaquettaire en créant un caillot de fibrine qui obture définitivement la brèche vasculaire.

2). Décrire le mécanisme physiologique de la coagulation

Le but de la coagulation est de transformer le fibrinogène en une substance insoluble appelée fibrine sous l'action de la thrombine(IIa).cette formation de fibrine correspond à la fin d'une longue cascade enzymatique (cascade de la coagulation).Les facteurs intervenants :

- Le thrombus blanc avec le facteur 3P des plaquettes activées
- Les facteurs plasmatiques de la coagulation
- La thromboplastine tissulaire

3). Citer les facteurs de la coagulation et montrer leurs rôle

a) Facteursdelacoagulation (systèmeprocoagulant) : (voir tableau)

- Lieu de synthèse : le foie
- Les facteurs II VII IX et X sont vitamino K Ṙdépendants

Facteursdecoagulation	Masse Moléculaire (kDa)	demi-vie(h)	fonction
I(fibrinogène)	340	100-150	substrat
II(prothrombine)	72	50-120	zymogèned'une serine protéase
V(proaccelerine)	330	12-36	cofacteur
VII(proconvertine)	50	4-6	Zymogene d'une serine protéase
VIII(Facteuranti-hémophiliqueA)	250	8-12	cofacteur
IX(facteuranti-hémophiliqueB)	57	18-24	Zymogene d'une serine protéase
X(facteurStuart)	59	36-48	Zymogene d'une serine protéase
XI(facteurRosenthal)	160	40-80	Zymogene d'une serine protéase
XII(facteurHageman)	80	50-70	Zymogene d'une serine protéase
XIII (facteur stabilisant de lafibrine)	320	9-11j	Zymogene d'unetransglutaminase
Prékallikréine(PK)(facteurFletcher)	85	35	Zymogene d'une serine protéase
Kininogènedehautpoidsmoléculaire(KHPM)(facteurFitzgeraldouFlaujeac)	100	150	cofacteur

Tableau : caractéristiquesstructuralesetfonctionnellesdesfacteursdelacoagulation

b) Le facteur tissulaire. :(**facteur III de la coagulatio)**
LecomplexefacteurtissulairephospholipidesvientaucontactdusangetactivelefacteurVII,cequid éclenchelacoagulation.

c) Les régulateurs physiologiques de la coagulation (système anticoagulant) (figure3)

- L'antithrombine III (AT III).
- L'alpha 2 macroglobuline(α2M)etle2ème cofacteurdel'héparine(HCII).
- L'inhibiteur plasmatiquedelavoiedufacteurtissulaire(TissueFactorPathwayinhibitor ou TFPI.
- LesystèmedelaprotéineC :laprotéineC(PC)etlaprotéineS(PS)lathrombomoduline(TM).

d) Les plaquettes

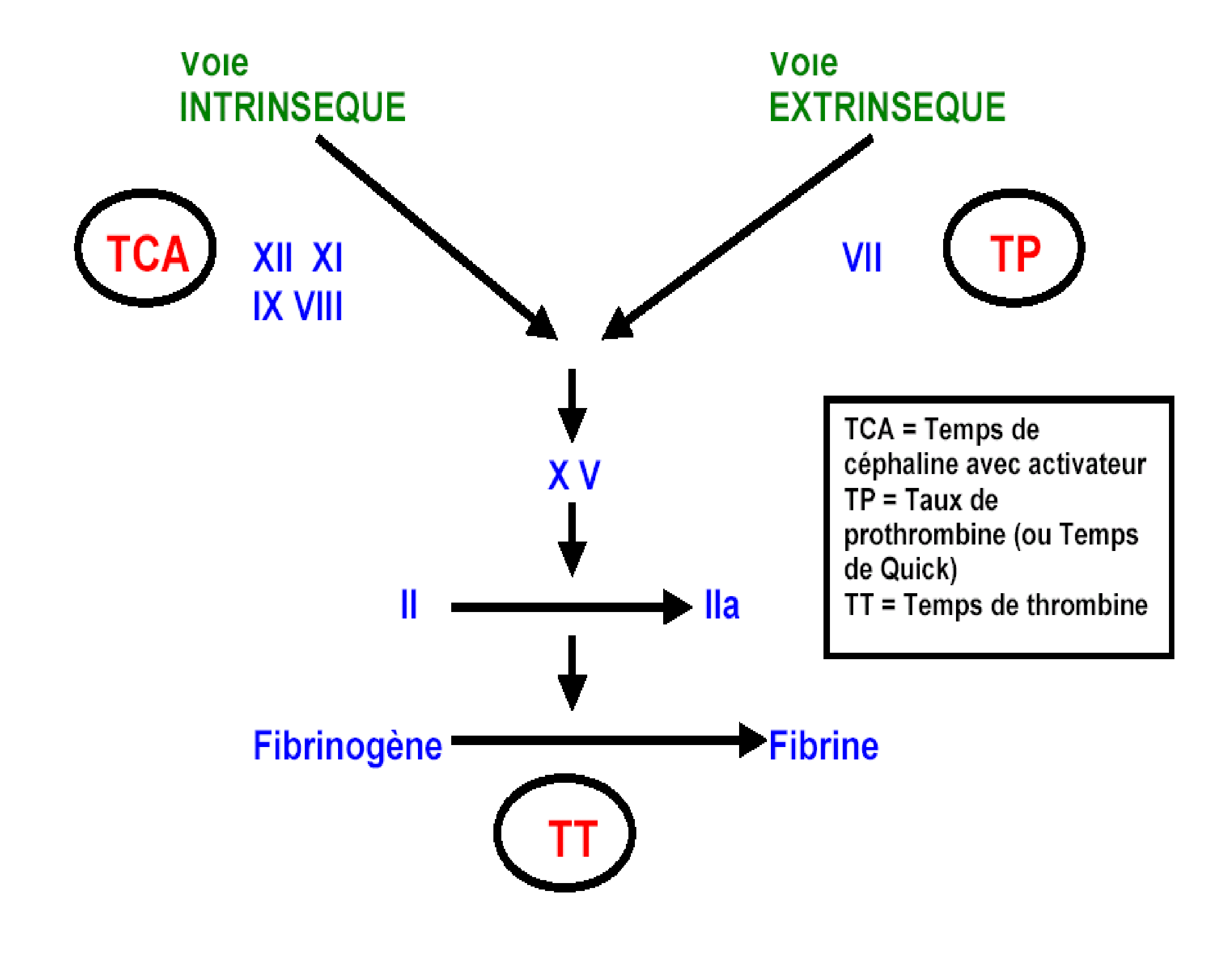
e) L'endothélium vasculaire

f) Calcium :facteur IV de la coagulation.

4).Enumérer les 3 phases de la coagulation (figure 2)

. Initialisation
. Amplification
. Propagation

5).<u>Etablir le schéma de la coagulation in vivo et in vitro</u> :



6- **Décrire la régulation de la coagulation**

- Elle est assurée par les inhibiteurs physiologiques de la coagulation, qui interviennent àdifférentsniveaux.
- Les principaux inhibiteurs sont : l'antithrombine III et le système de la protéine C.
- Il y a un équilibre entre inhibiteur de la coagulation et la coagulation

II- Exploration et principaux troubles de la coagulation

L'étudiant doit être capable de :

1- Citer les conditions à respecter lors du prélèvement :

- Le prélèvement est effectué par ponction veineuse franche dans des tubes contenant du chélateur du calcium qui empêche la coagulation du sang.

- Le délai entre le prélèvement et le traitement des échantillons ne doit pas dépasser 2 ou 3 heures.

2- Enumérer les différents tests de la coagulation:

2-1- tests de pratique courante: ce sont des tests chronométriques par rapport à un témoin normal

a- Le Temps de Quick :

- TQ normal 12 à 14 secondes,
- il est pathologique si la différence entre le témoin et le patient est supérieure à 2 secondes
- Taux de prothrombine : TP normal 70 à 100%.
- L'INR $= \frac{\text{TQ du patient}}{\text{TQ du témoin}}$. Réservé à la surveillance des traitements anticoagulants par les (AVK) exp : Sintrom
- Le TQ explore les facteurs de coagulation de la voie exogène de la coagulation.

b- Le temps de Céphaline + Activateur (TCA) :

- la valeur moyenne varie entre 35 et 45 secondes.
- Un allongement du TCA supérieur à 10 secondes entre le temps du patient par rapport au témoin est pathologique.
- Le TCA explore la voie de la coagulation déclenchée par le contact « voie endogène », Il n'explore pas les plaquettes qui sont remplacées par la céphaline, ni le facteur VII.

2-2- Examens spécialisés

a-Dosage spécifique des facteurs de la coagulation:

b-Temps de Thrombine (TT) et le temps de Réptilase:Le TT est sensible à l'Héparine mais pas le temps de Réptilase.

3- Citer les principaux troubles de la coagulation

Troubles de la coagulation	Pathologies
Le TQ est allongé et le TCA est normal	-Déficit isolé en Proconvertine (VII). -Insuffisance hépatique -Un traitement par AVK. -Les déficits congénitaux en facteur VII sont très rares
TCA est allongé et le TQ est normal	Déficit enXII Ŕprékallikréine -kininogène ŔXI **-IX** - et le facteur **VIII**
Le TCA est allongé et le TQ est allongé	-Une insuffisance hépatique -une hypovitaminose K : Déficit des facteurs **II, VII, IX et X**. -Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). -La présence d'une antithrombine

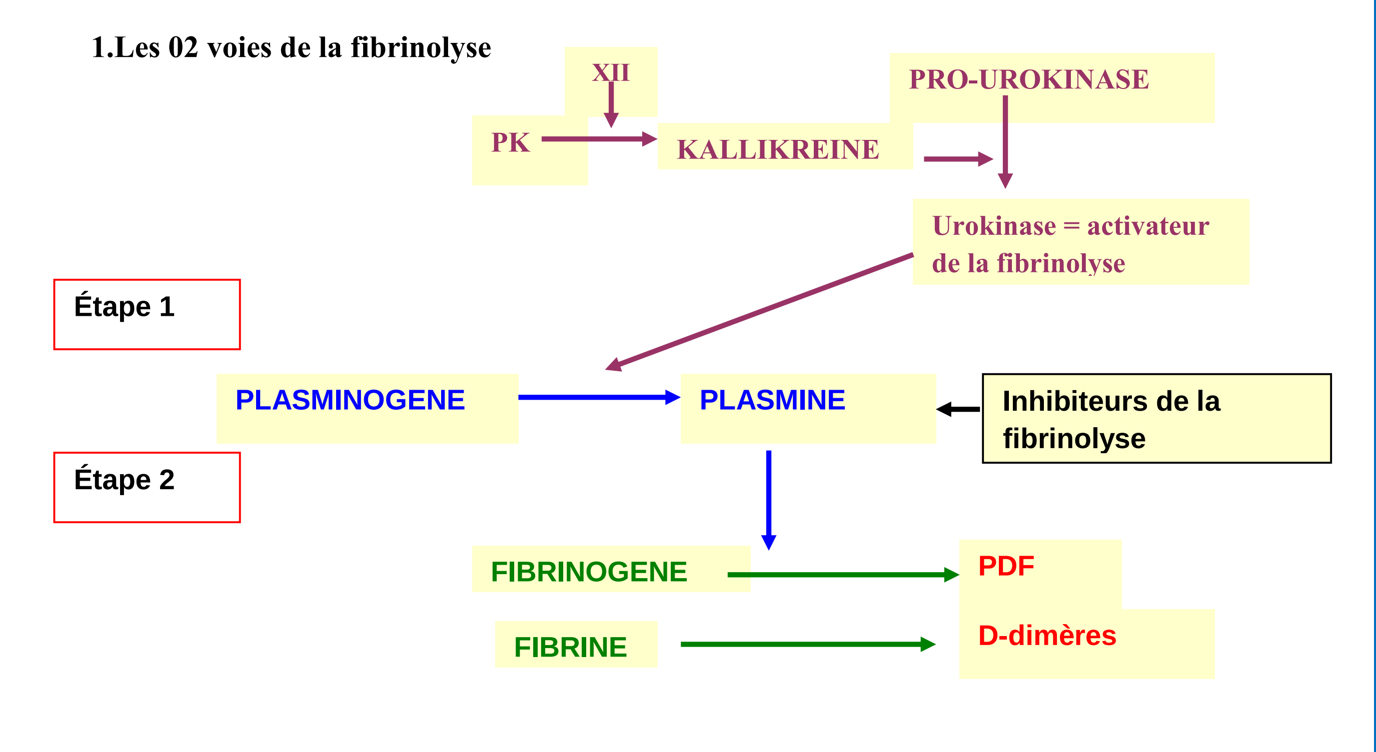
- Autres situations :

-Présence d'un anticoagulant circulant (ACC)

-Anomalies du Fibrinogène : Déficit en fibrinogène (anomalie quantitative) Dysfibrinogénémie (anomalie qualitative)

III- Décrire la physiologie de la fibrinolyse

1.Les 02 voies de la fibrinolyse



Pathologie : hyper et hypo fibrinolyse

IV- Citer les principales familles d'anticoagulants, leurs indications et leur surveillance.

1- citer les 02 familles de traitements anticoagulants :

Deux types de traitements forment la famille des anticoagulants:

a- **Les héparines**: inhibent les mécanismes de la coagulation, en bloquant la formation d'un thrombus

b- **Les "antivitamines K":** diminuent la fabrication par le foie de certains facteurs de la coagulation.

2- Enumérer les indications respectives des AVK et des Héparines

Le traitement anticoagulant a deux vocations, l'une curative, l'autre préventive.

a- **Un traitement anticoagulant à visée curative** est prescrit chaque fois qu'une personne présente une maladie thrombo-embolique, l'INR doit être entre [3 et 4,5].

b- **Un traitement anticoagulant à visée préventive** a pour objectif de prévenir tout risque de développer une thrombose : comme une intervention chirurgicale, un alitement prolongé, l'INR doit être entre [2 et 3].

3- Citer les modalités de surveillance du traitement anticoagulant

a-Traitement par héparine :

- Numération plaquettaire
- TCA
- Héparinémie (Activité anti-Xa)

b-Traitement par anti vitamines K :

- TQ (TP)
- et/ou INR.

V- Définir la coagulation intra vasculaire disséminée

- a-les mécanismes physiopathologiques de la CIVD.
- b-Les critères diagnostiques cliniques et biologiques.
- c-Les différentes causes.
- d-Traitement et pronostic.

VI - Savoir interpréter le bilan d'Hémostase et proposer les éventuels examens complémentaires

1- Un bilan d'hémostase est réalisé essentiellement dans 3 circonstances :

a-Bilan préopératoire : il comprend :- l'interrogatoire du patient

- bilan standard d'hémostase

b-Bilanmotivé par des manifestations hémorragiques personnelles et/ou familiales

Il faut rechercher certains renseignements qui peuvent nous orienter vers :

- un trouble de l'hémostase primaire
- un trouble de la coagulation :

c-Bilan réalisé chez un sujet présentant une maladie connue susceptible d'entrainer des troubles de l'hémostase.

2- Les tests réalisés :

Le bilan standard comporte des tests dont la normalité assure presque toujours : l'intégrité de l'hémostase dans son ensemble

Ce sont : -le temps de céphaline activateur

-le temps de Quick ou taux de thrombine

-la fibrinogénémie

- l'hémogramme (Taux de plaquettes)

HEMOPHILIE

Dr M. Bensadok, Dr Y. Redjimi-Berkouk, année 2016

A l'issue du TD l'étudiant doit savoir:

1- Définir l'hémophilie

L'hémophilie est un trouble congénital de la coagulation causé par un déficit en facteur de coagulation VIII (FVIII) définissant l'hémophilie A(HA) ou en facteur IX (FIX) définissant l'hémophilie B(HB).
L'hémophilie est la plus fréquente des coagulopathie congénitales.
La prévalence de l'hémophilie est estimée à environ un cas sur 10 000 naissances.
L'hémophilie A est plus fréquente que l'hémophilie B représentant 80 à 85 % de la population hémophile totale

2- Décrire le mode de transmission

Le déficit provient de mutations génétiques sur le chromosome X.
L'hémophilie se transmet selon le mode gonosomique (lié au sexe) récessif.
L'hémophilie touche généralement les garçons, la mère et les sœurs sont conductrices.
Toutefois, des mutations spontanées sont possibles, ce qui explique les cas d'hémophiles sans antécédents familiaux.

3- Diagnostiquer une hémophilie

a- A l'interrogatoire

On pensera à l'hémophilie devant :

- un saignement précoce chez un garçon ; avec dans environ deux tiers des cas, des antécédents familiaux de maladie hémorragique.
- l'apparition fréquente d'ecchymoses dans la petite enfance
- un Saignement « spontané » (saignement sans raison apparente, connue), en particulier dans les articulations, les muscles et les tissus mous ;
- une hémorragie abondante après un traumatisme ou une intervention chirurgicale (amygdalectomie ou circoncision).

b- Signes cliniques évocateurs d'une hémophilie

- **Reconnaitre les signes en faveurs d'une hémarthrose:** Un épanchement de sang dans une articulation

. Douleur ou un picotement et une raideur, gonflement palpable et chaleur

. Ces hémarthroses récidivent fréquemment au niveau de la même articulation(articulation cible)

. Les grosses articulations sont atteintes (genoux-coudes Ŕpoignets Ŕchevilles Ŕhanches-épaules)

- **Citer les sièges dangereux d'hématomes** :

. Les hématomes mettant en jeu le pc fonctionnel :le muscle psoas-iliaque, les loges postéro-supérieures et les loges postérieures et profondes de la jambe inférieure, les muscles fléchisseurs de l'avant-bras

. Les hématomes mettant en jeu le pc vital : crane, hématome du cou ou du plancher de la langue; orbitaire

4- Enumérer les examens de laboratoire à demander et les résultats attendus:

- La numération plaquettaire, le temps de saignement (TS), le temps de prothrombine (TP) sont normaux.
- Le temps de thromboplastine partielle Activée (APTT) et le temps céphaline activé (TCA) sont allongés.
- Le test de correction : mélange d'un pool de plasma normal et le plasma d'un patient aideront à définir si les temps de coagulation (APTT et TCA) allongés sont dus à un déficit en facteurs ou à des anticoagulants circulants (inhibiteurs).
- Dosage de facteurs :
  - Pour poser un diagnostic, préciser le type et la sévérité de l'hémophilie
  - Pour faire le suivi du traitement.

5- Etablir la corrélation entre la gravité du saignement et le taux de facteurs :

- Hémophilie Sévère < 1 % du taux normal : Saignements spontanés dans les articulations ou les muscles
- Hémophilie Modérée : 1 à 5 % du taux normal : Saignements spontanés occasionnels ; saignements prolongés lors d'un traumatisme mineur ou d'une intervention chirurgicale.
- Hémophilie Minime ou Légère : 5 -<40 % du taux normal : Hémorragie lors d'un traumatisme majeur ou d'une intervention chirurgicale. Le saignement spontané est rare ; diagnostic fréquent lors d'un bilan préopératoire.

6- Décrire les complications fréquentes dans l'hémophilie

6-1- Enumérer les conséquences des hémarthroses :

- Inflammation de la synoviale
- Changements osteo-cartilagineux progressifs et irréversibles.
- Hyper-hémie de la synoviale
- Récidive des hémarthroses sur la même articulation.
- Dommages articulaires,
- Atrophie musculaire et la perte de mouvement
- Arthropathie hémophilique chronique

6-2- Reconnaitre le risque d'apparition des anti-facteurs de la coagulation (Inhibiteurs) et leurs conséquences:

- Savoir ce que désignent les inhibiteurs chez l'hémophile : les anticorps IgG qui neutralisent les facteurs de coagulation.
- Savoir quand suspecter la présence d'un inhibiteur :

patient qui ne réponde pas cliniquement aux facteurs de coagulation, alors qu'il y répondait auparavant.
la récupération prévues et la demi-vie du facteur de coagulation injecté diminuent considérablement.

- Savoir comment confirmer la présence d'un inhibiteur :

La confirmation et la quantification du titre des inhibiteurs s'effectuent en laboratoire, au moyen de la méthode Bethesda. Un inhibiteur de type faible répondeur se caractérise par un taux d'inhibiteur à < 5 UB/ml, alors qu'un inhibiteur de type fort répondeur se définit par un taux $\geq$ 5 UB/ml

- Cette complication est considérée comme étant la plus grave chez les hémophiles car elle rend le traitement inefficace.

6-3- Autres complications:

- Transmission virale VIH et hépatites.
- Anémie par spoliation sanguine.
- Apparition d'agglutinines irregulieres.

7- Reconnaitre les diagnostics différentiels devant une hémophilie

➢ **Savoir discuter devant syndrome hémorragique avec un TCA allongé :**

- Le déficit en facteur Von Willebrand (VIIIvw): transmission autosomale (atteint les deux sexes) - hémorragie muqueuse,allongement du temps de saignement (TS) avec TCA allongé, dans le forme sévère un déficit en F. VIII peut être retrouvé, diagnostic éliminé après le dosage facteur VIIIvw.
- Le déficit en facteur XI : transmission autosomale, diagnostic éliminé après le dosage de FXI.
- Un déficit acquis en facteur VIII (hémophilie acquise) : absence d'antécédents hémorragiques, prédominance féminine dans le post-partum ou chez le sujet âgé, terrain d'auto-immunité ou néoplasie.

➢ **Savoir discuter devant un TCA allongé sans syndrome hémorragique :**

- Un déficit en facteur XII : pas d'antécédents hémorragiques même lors d'une intervention chirurgicale, diagnostic éliminé après dosage du FXII.
- Un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase survenant lors de maladie auto-immune, néoplasies, infections.

8- Traiter l'hémophilie

8-1- Citez les mesures générales :

-Établissement d'une carte d'hémophile
-Education du patient et de sa famille pour traitement à domicile
-Connaitre les gestes à faire : vaccination en sous cutanée, hygiène buco dentaire, la scolarisation.natation,vélo
-Connaitre les gestes contre indiqués : intra musculaire, plâtre circulaire, prise de la température en intra rectal, aspirine (si fièvre paracétamol), AINS, sports violents (football-karaté..), immobilisation prolongée, anesthésie tronculaire en chirurgie dentaire, geste invasif sans traitement substitutif.

8-2- Connaitre les principes du traitement substitutif chez l'hémophilie, en l'absence d'inhibiteur:

-Chez HA : 01 unité de facteur VIII par kilogramme de poids corporel administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur VIIII plasmatique à environ 2% (UI/dl) . La demi-vie du facteur VIII est environ de 8 à 12 heures.
- Chez HB : 01 unité de facteur IX par kilogramme de poids corporel, administrée par voie intraveineuse augmente le taux de facteur IX plasmatique d'environ 1%(UI/dl). La demi-vie est environ de 18 à 24 heures.
Facteurs VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinant.

8-3- Reconnaitre les gestes à faire et le traitement de l'hémarthrose chez l'hémophile :

- Arrêter le saignement le plus rapidement possible, dés les premiers signes (picotement)
- Reconnaitre les gestes à faire immédiatement : Principe du RICE
  Administrer le concentré de facteurs pour augmenter le taux de facteurs du patient jusqu'à atteindre le taux ciblé.
  - Si persistance de la douleur, il est nécessaire de pratiquer une seconde injection
  - Rééducation précoce
- Savoir quand prescrire une arthrocentèse (ponction du sang présent dans une articulation)
- Au stade arthropathie chronique selon le degré de l'atteinte le traitement est chirurgical : synoviorthèse Ŕsynovectomie-arthrodèse-prothèse…

8-4- Énumérer les gestes à faire et le traitement de l'hématome chez hémophilie :

-Repos Ŕattelle Ŕpoche de glace-compression Ŕsurélévation-antalgique
-Augmenter dès que possible le taux de facteurs du patient. Il faut souvent effectuer plusieurs injections pendant deux à trois jours ou davantage en cas de saignements au niveau des sites.

8-5- Citer les principes du traitement de l'hémophile avec de inhibiteurs :

-Les patients ayant un inhibiteur de type faible répondeur peuvent être traités avec le facteur de remplacement adéquat, à une dose beaucoup plus forte, pour neutraliser l'inhibiteur et arrêter le saignement.
-Chez les patients ayant un inhibiteur de type fort répondeur, le facteur de remplacement est inefficace, sont indiqués des agents by-passants, tels que le facteur recombinant VIIa (r FVIIa) et les concentrés de complexe prothrombinique activé (PCCA) pouvant être d'origine recombinant ou plasmatique.
-Il est possible d'éradiquer les inhibiteurs grâce à un traitement d'induction de de tolérance immune (ITI).

8-6- Reconnaitre les différents modes de traitement dans l'hémophile :

- **Deux modes de traitement**

1. Traitement à la demande : lors des différents épisodes hémorragiques
2. Traitement prophylactique : traitement prescrit pour prévenir les épisodes hémorragiques.

- **Principes et buts du traitement prophylactique :**

De type <u>primaire</u> La prophylaxie continue et régulière, avant toute hémarthrose chez le tout jeune patient le but étant de prévenir les hémarthroses.
De type <u>secondaire</u> chez l'hémophile qui a déjà fait des hémarthroses, le but étant de prévenir arthropathie chronique
<u>De type tertiaire</u> chez l'hémophile avec une arthropathie, le but étant d'éviter d'autre arthropathie.
La prophylaxie peut être intermittente en période de rééducation et/ou en préparation à une chirurgie orthopédique.

8-7- Définir les taux de facteur de remplacement recommandés en fonction du type de l'épisode hémorragique et la durée du traitement substitutif :

Savoir que la dose de facteur à injecter est en fonction du type de l'hémophilie, du poids du patient et du type d'épisodes hémorragiques.
Connaitre le taux de facteur à atteindre devant :

- une hémarthrose : Hémophilie A(HA) et B(HB) :40 % Ŕ60 % pendant 1 Ŕ2 jours voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
- un hématome (sauf le muscle psoas iliaque) : HA et HB :40 % Ŕ60 % pendant 2 Ŕ3j, voire plus longtemps si la réponse n'est pas adéquate
- un hématome du muscle psoas iliaque :HA : Régime initial 80 % Ŕ100 %pendant 1-2j puis en maintenance 30 % Ŕ60 % pendant 3 - 5jours. HB : Régime initial 60 % Ŕ80 % pendant 1-2j puis maintenance 30 % Ŕ60 % pendant 3 - 5jours
- un hématome localisation dangereuse (ex : SNC/tête) : HA : Régime initial 80 % 100 % pendant 1 Ŕ7j puis maintenance 50 % pendant 8- 21j . HB : Régime initial 60 % Ŕ 80 % pendant 1 Ŕ7j puis maintenance 30 % pendant 8 Ŕ21j
- Acte de petite chirurgie (extraction dentaire Ŕincision d'un abcès Ŕcirconcision…) : HA 50 % pendant 5 Ŕ7j . HB 40 % pendant 5Ŕ7j.
- une intervention chirurgicale (majeure) : HA : Préopératoire 80 % Ŕ100 % - Postopératoire :60 % Ŕ80 % pendant 1 Ŕ3j puis 40 % Ŕ60 % pendant 4 à 6j puis 30 % Ŕ50 % pendant 7 Ŕ14j . HB : Préopératoire60 % Ŕ80 % puis ŔPostopératoire :40 % Ŕ60 % pendant 1 - 3j puis 30 % Ŕ50 % pendant 4 Ŕ6j puis 20 % Ŕ40 % pendant 7 Ŕ14j.
- Connaitre la prise en charge d'une hématurie chez un hémophile :

Savoir que l'on ne doit pas commencer le traitement substitutif (risque de provoquer une crise de colique nephretique par la création d'un caillot de sang) . Il faut débuter par une hyperhydratation avec ATB . Si persistance après 48 à 72 heures de l'hématurie faire une échographie a la recherche d'une cause locale (lithiase) et débuter la substitution. Le taux de facteur à atteindre devant hématurie : HA : 50 % pendant 3 Ŕ5j. HB : 40 % pendant 3 Ŕ5j.

PURPURAS THROMBOPENIQUES

Dr N. Ould Kablia, Dr MC. Rahali, Pr SE. Belakehal, année 2016

A l'issue du TD, l'étudiant doit savoir:

1)- Connaitre la définition d'un purpura thrombopénique:

1) Hémorragies cutanées à type de pétéchies, ecchymoses et vibices, associées le plus souvent à des hémorragies muqueuses, rarement des hémorragies viscérales.
2) Elles ne s'effacent pas à la vitro-pression et apparaissent le plus souvent de manière spontanée ou après un traumatisme minime.
3) Ces hémorragies sont en rapport avec une diminution du taux de plaquettes (thrombopénie).

2)- Savoir reconnaitre :

- Les pétéchies: ponctuations pourpres en têtes d'épingles, planes (maculaires), de 1-2 mm de diamètre, prédominant au niveau des zones déclives.
- Les ecchymoses : suffusions hémorragiques ou placards bleu-violacés.
- Les vibices : stries ecchymotiques allongées (linéaires) retrouvées surtout au niveau des plis de flexion.

3)- Connaitre le type d'hémorragies muqueuses et/ou viscérales:

Epistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies, hématurie, hémorragies rétiniennes, hémorragies cérébro-méningées.

➢ Savoir que :
- La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes < 100.000 elt/mm^3
- Il faut toujours la confirmer par un frottis sanguin au doigt (fausses thrombopénies +++).
- La thrombopénie est de degré variable et donc pas toujours synonyme d'hémorragie :
  Chez le sujet jeune sans antécédents particuliers (Antiagrégants/Anticoagulants), il n'y a pas de manifestation hémorragique lorsque le taux de plaquette ≥ 50.000 elt/mm^3= **SEUIL HEMORRAGIQUE.**

4)- Savoir apprécier la gravité d'un saignement:

- Le risque d'hémorragie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital survient lorsque le taux de plaquettes ≤ 20.000 elt/mm^3 = **SEUIL DE GRAVITE.**
- Reconnaitre les signes cliniques de gravité:
  . Bulles hémorragiques endo-buccales ;
  . Hémorragie viscérales ;
  . Troubles de la conscience.

- Un examen de fond d'œil doit être systématique en cas de thrombopénie sévère≤ 20.000/mm3, à la recherche d'hémorragies rétiniennes annonciatrice d'un risque de saignement intra crânien.

5)- Savoir rechercher le mécanisme de la thrombopénie :

INTERET DU MEDULLOGRAMME (Ponction de Moelle Osseuse) :

- Thrombopénie d'origine CENTRALE : Mégacaryocytes(MGK) rares ou absents;
- Thrombopénie d'origine PERIPHERIQUE : Mégacaryocytes présents et/ou nombreux.

6)- Connaitre les principales étiologies des purpuras thrombopéniques :

- **THROMBOPENIES CENTRALES** = Moelle pauvre en MGK (ou absents) :

1) **Atteinte isolée de la lignée Mégacaryocytaire** :

. Congénitales: Exp : Amégacaryocytose: cause rare;

. Acquises:

° Iatrogènes (médicaments): Exp : Thiazidiques, Œstrogènes...

° Toxique: Exp : Intoxication éthylique aigue ;

° Carence aigue en folates (au cours d'un sepsis).

2) **Atteinte de 2 ou 3 lignées** :

. Leucémie Aigüe, Aplasie Médullaire….

. Métastase médullaire d'un cancer;

. Carence en Facteurs antipernicieux (FAP), Syndrome myélodysplasique (SMD), Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

- **THROMBOPENIES PERIPHERIQUES** = MGK présents.

1) Par anomalie de la répartition :

. Hémodilution (Circulation extracorporelle (CEC), Transfusions sanguines massives)

. Hypersplénisme : Splénomégalie +++

2) Par consommation excessive :

. Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).

. Micro angiopathies thrombotiques (MAT).

3) Thrombopénies d'origine Immunologique = Production d'auto-Ac Anti-plaquette :

. Infectieuses =Affections virales:

Enfant : Rubéole, Varicelle, Rougeole (Vaccination +++)

Adulte : MNI, CMV, HBV, HCV, VIH.

. Médicamenteuses = Immuno-Allergiques :

- Héparine +++
- Carbamazépine, Cimétidine
- Aspirine, Quinine
- Sulfamides, Pénicillines

Souvent réversibles à l'arrêt du traitement ++

- Sels d'Or : Irréversible ++

. Thrombopénies par allo-immunisation :

- Post Transfusionnelles ;
- Néonatales.

. Thrombopénies des maladies auto-immunes :

- Lupus érythémateux disséminé (LED), Polyarthrite rhumatoïde (PR), Sarcoïdose;
- Maladie de Basedow, thyroïdite d'Hashimoto ;
- Syndrome d'EVANS (Thrombopénie immunologique + Anémie hémolytique auto-immune).

. Hémopathies :

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC), Lymphomes ;
- Maladie de Waldenström ;
- Histiocytoses.

. Cancers solides.

. Purpura thrombopénique immunologique « primaire » = PTI primaire ou isolé: Le plus fréquent : Dc d'exclusion+++

PURPURA THROMBOPENIQUE IMMUNOLOGIQUE

Dr N. Ould Kablia, Dr MC. Rahali, Pr SE. Belakehal, année 2016

A l'issue du TD, l'étudiant doit savoir:

- **Connaitre la définition:**

  - Le PTI est une thrombopénie périphérique d'origine auto-immune, liée à la présence d'Auto-anticorps dirigés contre les plaquettes et associée à une production médullaire inadaptée.
  - Par définition, aucune étiologie n'est retrouvée.

- **Connaitre la physiopathologie du PTI :**

  Les complexes Auto Anticorps Ŕ Plaquettes vont être détruits par le système mononucléo-macrocytaire, le plus souvent dans la rate.

- **Connaitre les circonstances de découverte:**
  - Découverte fortuite, à l'hémogramme = Pas de Sd hémorragique si le taux de plaquettes $\geq$ 50.000/mm^3 ;
  - Syndrome Hémorragique cutanéo-muqueux +++ le plus souvent.

- **Connaitre les signes cliniques du PTI:**

  - Début : brutal ou insidieux.
  - Purpura péchial (80% des cas) : Taches rouges pourpres, punctiformes, indolores, ne s'effaçant pas à la vitro-pression.
  - Purpura ecchymotique d'apparition spontanée ou après un traumatisme minime.
  - Hémorragies muqueuses : épistaxis, gingivorragies, méno-métrorragies, bulles hémorragiques endo-buccales +++ (signe de gravité).
  - Hémorragies viscérales : Hémorragies digestives, hématuries (plus rares), hémorragies rétiniennes.

    Risque majeure:
    - Hémorragies méningées ou cérébro-méningées (thrombopénie <20.000 elt/mm^3).
    - Facteurs de risques de survenue d'hémorragies cérébro-méningées: Age avancé, HTA, Malformation vasculaires (angiomes), chutes.

  - On notera l'absence de fièvre ou de Sd tumoral (absence de splénomégalie (SPM) +++).

- **<u>Connaitre les signes biologiques :</u>**

  - Taux de plaquette < 100.000 elt/mm³, le plus souvent < 50.000elt/mm³.
  - Taux de Globules Blancs normal.
  - Taux d'Hémoglobine normal, il peut-être bas en cas d'anémie associée (par spoliation).
  - La thrombopénie doit toujours être confirmée par un frottis sanguin au doigt.
  - Temps de saignement : Inutile au diagnostic (Dc).
  - Bilan d'hémostase : TP, TCA : Normaux
  - Les Auto-Anticorps liés aux plaquettes peuvent être mis en évidence par le MAIPA, non effectué en pratique.
    Lorsqu'il est pratiqué, ce test peut parfois être négatif dans les PTI avec Plq. < 20.000elt/mm³ en raison d'un très faible taux de complexes immuns présents.
    Il s'agit donc d'un « faux » négatif, et n'élimine pas le Diagnostic.

- **<u>Connaitre l'intérêt du Médullogramme dans le PTI:</u>**

  - Non systématique si le tableau clinique et biologique est typique.
  - Indispensable en cas de :
    . Age > 60 ans ;
    . Anomalie des autres lignées ou anomalie sur le frottis sanguin ;
    . Organomégalie (SPM, ADP) ;
    . Absence de réponse franche aux corticoïdes (CTC) ou aux Immunoglobulines (Ig) IV ;
    . Avant la splénectomie.

- **<u>Connaitre les critères Dc d'un PTI :</u>**

  - Syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux évocateur (présentation habituelle).
  - Absence de SPM.
  - Thrombopénie de degré variable, le plus souvent < 50.000/mm3.
  - Moelle riche en MGK.
  - Absence de cause décelable (Diagnostic d'exclusion +++).

- **<u>Savoir éliminer les Purpuras Thrombopéniques secondaires par :</u>**

  - <u>L'interrogatoire :</u>
    ° Recherche d'une prise médicamenteuse (Héparine +++, Aspirine) ;
    ° Recherche d'un syndrome infectieux ;
    ° Notion de transfusion.
  - <u>Examen clinique</u> : Recherche de signes cliniques associés. SPM +++

- Examen complémentaires :
  ° Frottis Sanguin : Eliminer une fausse thrombopénie à l'EDTA ;
  ° Sérologies HIV, Hépatite B et C
  ° Electrophorèse des protéines sériques ;
  ° Ac Anti DNA natifs, Ac anti-phospholipides, Test de Coombs Direct (TCD).

- **Connaitre les modalités évolutives :**

1- **PTI nouvellement diagnostiqué** : avant 03 Mois.
Fréquent chez l'enfant (3/4 des cas), évolution dans 80% des cas vers la guérison.

2- **PTI persistant** : 03 à 12 Mois, guérison spontanée encore possible dans 30% des cas.

3- **PTI chronique** : évolution > 12 Mois, plus fréquent chez les adultes (2/3) avec une prédominance féminine, guérison spontanée < 5% des cas.

L'évolution peut être fatale dans 1 - 2% des cas, suite à une hémorragie grave.

- **Connaitre la définition de:**

- Rémission complète: Plaquettes > 100.000/mm3 ;
- Réponse : Plaquettes > 30.000/mm3, sans Sd hémorragique.
- PTI réfractaire : Après échec de la splénectomie ou rechute après splénectomie.
- PTI sévère = saignement.

- **Connaitre les modalités thérapeutiques et leurs indications :**

- **Mesures générales:**
  ° Proscrire: Injections IM, Aspirine et Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);
  ° Éviter: Sports violents et activités à risque traumatique.

- **Trt de 1ère ligne :**
  Taux de plaquettes ≤ 30.000/mm3 et/ou Sd hémorragique, ou 50.000elt/mm3 en cas de traitement par Anticoagulants (exp : AVK) ou antiagrégants:

Corticothérapie : Prédnisone : 1mg/kg/j Durée 3 à 4 semaines + Adjuvants.

Résultats :

- Rémission complète : Plq. > 100.000/mm3, dégression après 3 semaines, lente +++.
- Réponse : Disparition du Syndrome hémorragique, Plq. entre 30 et 100.000/mm3, dégression après 3 à 4 semaines, lente +++.
- Echec : Plq. < 30.000/mm3 :
  - Dégression rapide.
  - Maintien d'une dose minima efficace (0.15mg/kg/j)
  - Trt de 2ème ligne.

- **IMPORTANT : En cas d'hémorragies graves avec risque majeur :**

  - Ig IV : 1g/kg/j ; Durée 1 à 2j.
  - Solumédrol en Bolus de 1g en IV ; Durée 1 à 3j
  - Transfusion de plaquettes : Si risque d'hémorragie cérébro-méningée, sinon INUTILE.

- **Trt de 2ème ligne :**

  1- Rituximab : 375mg/m2 en perfusion. 01 perfusion /semaine pdt 01 Mois.
  2- Danazol : 400mg/j
  3- Immunosuppresseurs : Imurel, Endoxan, Vinblastine, Ciclosporine…
  4- Splénectomie : après 12 Mois d'évolution d'un PTI :
  - Contre indiquée avant l'âge de 5 ans.
  - Vaccination: Anti-Pneumocoque, Anti-Hémophilus et Anti-méningocoque (enfants).
  - ATB : Oracilline durant les 2 premières années après splénectomie.

- **Trt de 3ème ligne :**

  Après échec de la splénectomie = PTI réfractaire :
  - Reprendre Corticoïdes : 1mg/kg/j pdt 3 à 4 semaines
  - Reprendre Danazol.
  - Agonistes des récepteurs de la TPO :
    - Romiplostim (s/c)1 à 3cc/kg 1/semaine (Max 10cc/kg)
    - Eltrombopag (cp) dose quotidienne.
    - Indications : Echec ou Contrindication à la splénectomie.

- Pas de transfusion de plaquettes sauf en cas d'urgence vitale.

.

CYTOPENIES ET HEMOGLOBILURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE

Dr MC. Rahali, Dr N. Taharboucht, Dr L. Sahraoui, année 2016

A l'issue du TD, l'étudiant doit savoir:

1- Définir la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie, la bicytopénie et la pancytopénie.

- **Leucopénie :** diminution des globules blancs
- **Thrombopénie :** diminution de la lignée plaquettaire
- **Anémie :** diminution de la lignée rouge
- **Bi cytopénie :** diminution de deux (02) lignées sanguines
- **Pancytopénie :** de trois (03) lignées sanguines

2- Décrire le mécanisme des cytopénies : périphérique ou central :

- Hypersplénisme : splénomégalie et cytopénie modérée
- Immunologique :
  - Immuno allergique (médicamenteuse) : atteinte d'une seule lignée
  - Auto-immune : ex : AHAI, PTAI
  - Allo immunisation

3- Enumérer les étiologies :

Central : insuffisance médullaire :

- Qualitative : ex : - Carence en facteur antipernicieux,
- Myélodysplasie
- Quantitative : - Envahissement médullaire (LA métastase)
-Trouble de la production: aplasie médullaire

APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE

A l'issue du cours, l'étudiant doit savoir:

1- définir l'aplasie médullaire : Cytopénies en rapport avec une insuffisance médullaire quantitatif sans infiltration tumorale ou myélofibrose.

2- Rappeler l'hématopoïèse et les précurseurs hématopoïétiques

3- Décrire les mécanismes pathogéniques de l'aplasie médullaire

-un déficit intrinsèque de la cellule souche hématopoïétique
-un déficit du microenvironnement médullaire
-un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire

4- Reconnaitre les circonstances du diagnostic :

- Signes clinique d'insuffisance sanguine (pâleur cutanéo-muqueuse, syndrome hémorragique, syndrome infectieux) d'apparition brutale ou progressive
- Pancytopénie à l'hémogramme

5- Citer les signes négatifs à rechercher qui permettent d'éliminer une aplasie médullaire secondaire : adénopathie, splénomégalie, douleur osseuse.

6- Enumérer les examens de première intention : hémogramme, réticulocytes, frottis sanguin, myélogramme : moelle pauvre, absence de cellules maligne

7- Diagnostiquer une Aplasie Médullaire :
-La ponction biopsie osseuse(PBO) : examen indispensable pour confirmer le diagnostic.

8- Citer les éléments de l'enquête étiologique : qui repose sur :
- Anamnèse et l'étude des ATCDS personnels et familiaux
- Examen clinique et les examens complémentaires.

. **8-1-congénitale** ; anémie de FANCONI : maladie héréditaire autosomale récessive :
-l'évolution vers une aplasie médullaire sévère est constante, en moyenne vers l'âge de 08 ans.
-caractérisée sur le plan clinique par :
-une dysmorphie faciale : visage triangulaire
-dysgénésie du pouce
-pigmentation cutanées et taches café au lait
-retard staturo-pondéral
-anomalie des voies urinaire avec un rein en fer a cheval
-malformation cardiaque et osseuse
-le diagnostic est pose sur le caryotype : mise en évidence de cassures chromosomique multiple

. **8-2-acquises** ;

a) secondaires :
- Toxique : Radiations ionisantes, benzène, insecticides
- Médicaments : antimitotiques, sulfamides, chloramphénicol, sels d'or, colchicine
- Infections : hépatites virale, tuberculose médullaire
- **HPN : HEMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE NOCTURNE** :

►Anémie hémolytique acquise due à une atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique, en rapport avec une mutation somatique du gène PIG-A situé sur le chromosome X codant pour une protéine nécessaire à la biosynthèse du glycosylphosphatidylinositol(GPI) ; molécules servant d'ancre à certaines protéines de surface telle que le CD55 et CD59 ayant pour fonction de protéger les cellules sanguine de l'action destructrice du complément

►Elle peut toucher tous les âges mais elle affecte en particulier l'adulte jeune

► Hétérogénéité du tableau clinique :
● La forme hémolytique classique avec thrombose : la plus courante chez l'adulte jeune, avec une fatigue intense, émission d'urine foncée durant la nuit et le matin avec parfois un ictère modéré
●La forme aplasique : signe d'insuffisance médullaire sans hémolyse (30% des cas) ou par une anémie réfractaire.
► le diagnostic repose sur la mise en évidence par cytométrie en flux(CMF) d'un déficit en protéine GPI-dépendantes dans les globules rouge et les granulocytes

b) **idiopathique :** diagnostic d'exclusion +++

9- Définir la sévérité de l'aplasie :

. **9-1cliniquement** : signe d'intolérance de l'anémie, la présence ou non de bulles hémorragique, un syndrome infectieux sévère.

. **9-2 biologiquement** :

➢ **Classification de CAMITA** : intérêt pronostic et thérapeutique

→ **MODEREE** :

Richesse médullaire < 35 % et au moins 2 critères suivants :

- PN< =1200/mm3
- P< 70 000/mm3
- Hb<8,5 g/dl

→ **SÉVÈRE**:

Richesse médullaire<25% et au moins 2 des critères suivants

- PN < 500 /mm3
- Plaquettes <20 000 /mm3
- Réticulocytes <60 000 /mm3

➢ **Classification de EBMT : TRES SEVERE**: PN < 200 /mm3

10- Citer les principes thérapeutiques :

. **Connaitre l'attitude en urgence** a adopté lorsque le pronostic vital est mis en jeu

. **Traitements symptomatiques** :

- En cas d'anémie< 8g/dl et en fonction de la tolérance : transfusion de CG phénotypés filtrés
- En cas de syndrome hémorragique ou plq< 10 000/mm3 : transfusion de culots plaquettaires, corticothérapie a dose hémostatique
- En cas d'infection : antibiotiques

. **Citer le traitement spécifique :**

- Aplasie médullaire modérée : androgénotherapie (Nilvar®)
- Aplasie médullaire sévère et très sévère:

Sujet < 40 ans :

· Greffe de moelle osseuse si donneur HLA compatible
· Immunosuppresseurssi pas de donneur compatible : Ciclosporine + Sérum anti lymphocytaire(SAL)

Sujet > 40 ans : CsA+SAL

HPN : Eculizumab (Soliris) à vie

11-Définir le pronostic:

- Guérison après greffe de moelle osseuse : 60% mais risque de GVH et de rechute
- CsA+SAL : réponse complète dans 2/3 des cas mais risque de rechute et d'évolution clonale (SMD et LA)

CONDUITE A TENIR DEVANT UN SYNDROME HEMORRAGIQUE

Dr Y. Redjimi-Berkouk, année 2016

A l'issue du cours, l'étudiant doit savoir:

1. Définir un syndrome hémorragique :

- L'hémorragie est une extravasation du sang hors du vaisseau sanguin.
- L'hémostase est l'ensemble des mécanismes qui concourent à maintenir le sang à l'état fluide à l'intérieur des vaisseaux.

2. Distinguer une hémorragie post traumatique d'une hémorragie par trouble de l'hémostase en tenant compte de:

- La durée de l'hémorragie (Temps de saignement)
- L'importance de l'hémorragie.
- La présence d'une cause locale.

3. Diagnostiquer une hémorragie par trouble de l'hémostase primaire d'une hémorragie par trouble de la coagulation:

- **Hémorragie par trouble de l'hémostase primaire :**
  . L'hémostase primaire fait intervenir les vaisseaux, le taux de plaquette, le facteur de Von Willebrand (FVW), et le fibrinogène.
  . L'hémorragie est spontanée, concerne la peau et les muqueuses
- **Hémorragie par trouble de la coagulation :**
  . Fait intervenir les facteurs de la coagulation
  . L'hémorragie est souvent provoqué et touche essentiellement les articulations : appelés hémarthroses.
  . La coagulopathie congénitale est caractérisé par un début précoce, avec présence de cas similaire dans la famille

4. Citer les examens explorant l'hémostase primaire :

- Temps de saignement (TS): est calculer par la méthode de Duck appliquée sur le lobule de l'oreille (<10mn) abandonné actuellement ou la méthode d'Ivy 3points, incision faite sur l'avant-bras (<8mn), il y a la méthode automatisé avec incision au Surgi-cutt (<8mn)
- Numération des plaquettes (Plq) : valeur normale 100 000-400000 elt/mm3
- Frottis sanguin au doigt :
  . Aspect et morphologie des plaquettes (Thrombopathie, Macrothrombocytes)
  . Cotation des plaquettes par croix (+,++,+++).
- Dosage du facteur de Von Willebrand (FVW).
- Dosage du Fibrinogène.

5.Énumérer les examens explorant la coagulation :

- TCA (Temps de céphaline avec activateur) explore la voie endogène
- TP (Taux de prothrombine) ou TQ (Temps de Quick) explore la voie exogène
- TT (Temps de thrombine) explore la voie commune

6.Etablir un diagnostic étiologique :

- **Anamnèse :** à la recherche de :
  . Notion de prise médicamenteuse (Aspirine, Anti-inflammatoire non stéroïdien).
  . Noter le caractère et la date d'apparition du syndrome hémorragique (spontané, provoqué)
  . Antécédents personnels (extraction dentaire, circoncision)
  . Antécédents familiaux (consanguinité, cas similaire famille)
- **Examen clinique :** doit être minutieux
  . Hémorragie cutanée : a type de purpura pétéchial, ecchymose et vibices.
  Hémorragie muqueuse : a type d'épistaxis, gingivorragie,
  . Hémorragie gravissime : mettant en jeu le pronostic vital,
  Hémorragie méningé a la tomodensitométrie,
  Hémorragie rétinienne au fond œil,
  Hémorragie du planché buccal et bulle hémorragique endobuccale,
  Hémorragie extériorisée : Hématémèse, hémoptysie, Hématurie…etc
  . Apprécier les signes associés : syndrome anémique aigue avec signe de choc hypovolémique (malaise, tachycardie, hypotension artérielle, extrémités froides)

7. Enumérer les principales étiologies du trouble de l'hémostase primaire:

- **Taux de Plq bas :** intérêt du Médullogramme :
  . Cause centrale : Amégacaryocytose, Aplasie Médullaire, Leucémie aigüe, Métastase
  . Causes périphériques :
  - Secondaires : Infectieuses (Hépatite, HIV), Médicamenteuse (Aspirine), Maladie de système (LED), Hypersplénisme, Hyperconsommation (CIVD)
  - Idiopathique : purpura thrombopénique immunologique (PTI)

- **Taux de Plq normale: TS**
  . TS allongé:
  - Thrombopathie médicamenteuse (Aspirine)
  - Maladie de Von Willebrand
  . TS normale: purpura vasculaire

8. Enumérer les principales étiologies du trouble de la coagulation:

- **TCA allongé et TQ normale:**
  . Dosage des facteurs VIII, IX, XII, XI
  . Recherche des anticorps circulants (ACC)
- **TQ allongé et TCA normale:**
  . Déficit en facteur VII
  . Traitement Anticoagulant
- **TQ et TCA allongés:**
  . Traitement Anti Vitamine K (II bas, X bas, V normale)
  . Insuffisance Hépato Cellulaire (II bas, X bas, V bas)
  . CIVD (Plq bas, Fib bas, V bas, PDF élevé, test éthanol+)
  . Fibrinolyse primaire (Plq normale, PDF élevé, test éthanol-)

9. Citer les tests d'hémostase à pratiquer en préopératoire :

- Numération des plaquettes
- Bila d'hémostase : TQ, TCA, et taux de fibrinogène.

LEUCEMIES AIGUES

Dr D. Saber-Cherif, Dr L. Bouteldja, Pr SE. Belakehal, année 2016

A l`issue du cours l`étudiant doit :

1/ Définir les leucémies aigues :

Les leucémies aigues sont des hémopathies malignes correspondant à une prolifération médullaire clonale de progéniteurs lymphoïdes ou myéloïdes malins.

2/ Comparer la fréquence des LAL et LAM :

La fréquence des leucémies aigues est faible avec une incidence de 4 à 5 cas / 100 000 habitants / an. Elle est cependant la plus fréquente des leucémies, sa fréquence augmente avec l'âge .

Type de LA	Fréquence	Age	Sexe
LAL	1 à 3 cas/100 000 habitants/an. Fréquente chez l'enfant	Pic de fréquence (2ans-5ans) Adulte jeune.	Prédominance masculine.
LAM	4/100 000 habitants/ an.	Plus fréquente chez l'adulte.	Prédominance égale.

3/ Citer les facteurs favorisants :
- Pathologie génétique constitutionnelle : Trisomie 21, anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie.
- Facteur toxique environnementale : Radiations ionisantes, Benzène, Solvants organiques.
- Agents chimiothérapiques : Alkylans, inhibiteurs de la topo-isomerase II,
- Antécédents personnels d`hémopathies : Syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs en particulier la LMC.

4/ Décrire la physiopathologie :
- Blocage de maturation de cellules jeunes blastiques au niveau de la moelle osseuse.
- Prolifération des cellules malignes : cellules très jeunes et toutes au même stade de différenciation au niveau des organes hématopoïétiques périphériques (rate, ganglions, amygdales) **: Syndrome tumoral.**
- Insuffisance médullaire : Elle touche les trois lignées cellulaires dont la conséquence est l`anémie, la thrombopénie et la neutropénie

5/ Reconnaître les signes du diagnostic positif :

5. 1/ Clinique :

a/ Circonstances de découverte : Evolution aigue le plus souvent.

- Signes d'insuffisance médullaire, ou un syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, chlorome).
- Découverte fortuite à l`hémogramme d`une cytopénie.
- Découverte lors d`une complication : localisation neuro-méningée.

b/Clinique :

- Syndrome anémique.
- Syndrome infectieux.
- Syndrome hémorragique pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- Syndrome tumoral : Plus fréquent au cours des LAL, LAM4 et LAM5 : Adénopathies, Splénomégalie, Hépatomégalie, chlorome, hypertrophie gingivale, Douleurs osseuses.

5.2 / Biologie :

- **FNS :**
  - Le taux de globules blancs variable : augmenté, diminué ou normal.
  - Le taux d'hémoglobine est le plus souvent inférieur à 7 g/dl, anémie normocytaire normochrome arégénérative.
  - Le taux de plaquettes <50000 le plus souvent.

- **FS** : Présence le plus souvent de lymphoblaste ou myéloblaste.
  L'absence de blastes n'élimine pas de diagnostic de LA.

- **Myélogramme** :
  . INDISPENSABLE pour « la confirmation du diagnostic ».
  . Envahissement médullaire ≥20% par des blastes.
  . Etablir le type cytologique : 2 grands groupes : Selon la classification FAB :
    - LAL (par l'absence de granulation cytoplasmique) LAL1, LAL2, LAL3.
    - LAM (présence le plus souvent de granulations cytoplasmiques et parfois de bâtonnets d'AUER) : LAM0 à LAM7.

- Colorations cytochimiques au Noir soudan et Myélopéroxydases : positive dans les LAM et négatives dans les LAL. Estérases positive dans les LAM4 et LAM5.

- **Immunophénotypage par cytométrie en flux : INDISPENSABLE** pour « typer les LA »
  - LAL B : CD19, CD20, CD22.
  - LAL T : CD5, CD7, CD3.
  - LAM : CD13, CD33, myeloperoxydase,
  - LA biphénotypiques : Coexpression de marqueurs de 2 lignées différentes : lymphoïdes B ou T et myéloïdes

- **Cytogénétique** : intérêt pronostic.

6/Citer les différentes complications :

- Complications hémorragiques.
- Complications infectieuses.
- Atteinte neuro-méningée.
- Forme tumorale hyper leucocytaire : Syndrome de leucostase : détresse respiratoire et trouble de la conscience.
- Syndrome de lyse tumorale.
- Complications métaboliques.

7/ Enumérer les facteurs de mauvais pronostic :

- Hyperleucocytose >50 000.
- Age > 60 ans.
- Type cytologique : LAM0, LAM6, LAM7, LA biphénotypiques.
- Anomalies chromosomiques.
- Phénotype immunologique : Biphénotypiques.
- Réponse initiale au traitement : résistance primaire au traitement.

8 / Citer les examens nécessaires à effectuer avant le traitement :

- Bilan métabolique : bilan rénal, bilan hépatique, Glycémie, Acide urique, Ionogramme, bilan phosphocalcique.
- Bilan d'hémostase.
- Groupage sanguin phénotype,
- Sérologie virale,
- TLT, Echo abdomino-pelvienne.
- Bilan cardiaque : ECG et Echo cardiaque (FE) .

.9 / Reconnaître la conduite à tenir du médecin généraliste en milieu non spécialisé quand le diagnostic de leucémie aigue est évoqué :

9.1- En dehors d'un hôpital : adresser le patient à l'hôpital le plus proche.

9.2- Dans un hôpital non spécialisé :

-Ne pas administrer de corticoïde, pas d'injection IM, AINS ni d'aspirine.
-Administrer un traitement symptomatique:
- Hydratation.
- Transfusion sanguine (CG et CUP)
-Antibiothérapie à large spectre par voie IV
- Antalgique et chélateur de l'acide urique
- Evacuer le malade vers un service spécialisé

10 / Citer les principes du traitement en milieu spécialisé

Buts :

- Améliorer le confort par un traitement symptomatique.
- Obtenir la rémission complète (RC) par un traitement spécifique ou mieux la guérison par la greffe de moelle osseuse.

Armes :

a / Traitement symptomatique :
- Hydratation.
- Transfusion en culots globulaires si anémie sévère avec signes d'intolérance et plaquettes si Syndrome hémorragique sévère.
- Corticoïdes à dose hémostatique.
- Hypo-uricemiants (Allopurinol).
- Antalgiques en cas de douleurs
- Antibiothérapie à large spectre par voie IV en cas de syndrome infectieux

b/ Traitement spécifique : chimiothérapie en 3 phases.

-L'induction : permet d`obtenir une rémission complète définie par :

. un examen clinique normal,
. hémogramme normal,
. absence de blastes au frottis sanguin et moins de 5% de blastes au niveau médullaire.

-La consolidation : éradiquer la maladie résiduelle quantifiée par cytométrie en flux.

-L'entretien : permet le maintien de la rémission complète dans les LAL, qui n'a aucun intérêt dans les LAM.

c/ Prévention et traitement des localisations neuro méningées : par une chimiothérapie locale (intrathécal) et radiothérapie

d/ Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Seul traitement curateur si donneur HLA compatible.

11 / Reconnaître les signes de la rechute :

- Rechute médullaire : Réapparition des signes cliniques et/ ou biologiques.

-Rechute extra médullaire : - Localisation neuro-méningée ou testiculaires (surtout LAL).

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Pr N. Abdennebi, Dr N. Ait Amer, année 2016

A l'issu du cours, l'étudiant doit :

1/ Définir la LMC :

Hémopathie maligne clonale acquise appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs, caractérisée par la présence d'une anomalie chromosomique quasi constante : la translocation (9,22) ou chromosome Philadelphie (Ph+) et son homologue à l'échelle moléculaire : la protéine BCR/ABL douée d'une forte activité tyrosine kinase (TK) qui est responsable de la maladie.

2/ Décrire les mécanismes physiopathologiques :
Il existe une anomalie cytogénétique acquise qui correspond à la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 (fusion du matériel génétique entre le proto-oncogène c-abl en 9q et le géne bcr en 22q) aboutissant à un chromosome 22 raccourci correspondant au chromosome Ph+. Il en résulte un gène BCR/ABL qui est transcrit en un ARN messager qui code pour une protéine BCR/ABL à forte activité TK.

3/ Décrire l'épidémiologie-étiologies :
- Incidence en Algérie : 0,4/100000 en 2004.
- Age : fréquente chez l'adulte jeune.
- Sexe : discrète prédominance masculine.
- Etiologies : inconnues mais si exposition au benzène et aux radiations ionisantes pendant plus de 05 ans, la LMC devient une maladie professionnelle.

4/ Diagnostiquer la LMC : PHASE CHRONIQUE (la plus fréquente).

Décrire les CDD :
- Pesanteur ou douleurs de l'hypochondre gauche : 50%
- FNS fortuite : 40%
- Complications : plus rarement (hémorragies, thromboses, crise de goutte).

Critères diagnostiques cliniques :
- Adulte jeune (20 Ŕ50 ans) + état général conservé.
- Splénomégalie(SPM) : 90%. Intérêt de calculer le débord splénique ou DS pour apprécier le volume de la rate et qui se mesure sur la ligne médio-claviculaire en centimètre de débord sous costal.
- Hépatomégalie inconstante.
- Adénopathies absentes.

Critères diagnostiques biologiques :

FNS + frottis sanguin = orientation.

- Hyperleucocytose le plus souvent supérieure à 50000/mm^3 avec polynucléose neutrophile.
- Myélémie harmonieuse supérieure à 20% avec taux de PM inférieur à 10% et taux de Blastes inférieur à 5%.
- Eosinophilie et basophilie fréquentes.
- Taux plq normal ou élevé (entre 500000 et 800000/mm^3).

Citez les moyens pour confirmer le diagnostic :

- **Caryotype ou FISH :** sur prélèvement médullaire (Médulogramme), mise en évidence du chromosome Ph+. Intérêt dans le suivi cytogénétique sous ITK.
- **Biologie moléculaire** : sur prélèvement sanguin, mise en évidence et quantification du transcrit BCR/ABL par RT-PCR. Intérêt dans le suivi moléculaire sous ITK.

Autres :

- Médulogramme : permet de faire le caryotype et préciser la phase de la maladie. Montre une hyperplasie granuleuse 80 à 90%.
- PBO : inutile, on note l'absence de fibrose.
- Taux élevés acide urique, LDH, B12.
- Anomalies fonctionnelles plaquettaires (thrombopathie),
- Anomalie de la coagulation : diminution du facteur V.

5/ Citer les critères pronostiques : SCORE DE SOKAL.

Il se calcule selon une formule complexe selon l'âge (inférieure à 45 ans ou ≥ 45 ans) et tient compte de l'âge, le DS, blastes au FS, plq, hématocrit et le sexe.

Il en résulte 3 groupes :

- Faible risque si score inférieure à 0,8.
- Risque intermédiaire score supérieure à 0,8 et inférieure à 1,2.
- Haut risque si score supérieure à 1,2.

6/ Apprécier l'évolution :

Trois phases classiquement

Chronique : phase myélocytaire.

- Sans TRT : aucune rémission spontanée.
- Sous TRT classique (Hydroxyurée) : obtention d'une REPONSE HEMATOLOGIQUE COMPLETE (RHC) mais de courte durée avec rechute. Elle dure 4 à 5 ans.
- Sous ITK, obtention d'une RHC, REPONSES CYTOGENETIQUES ET MOLECULAIRES avec allongement de la durée de la phase chronique.

Accélération : phase inconstante, durée 12 à 18 mois, parfois inexistante. Elle est suspectée sur l'apparition de signes généraux, altération de l'état général, douleurs osseuses, majoration de la SPM et résistance au TRT.

Critères OMS d'accélération : UN DES CRITERES suivants.

- Blastes entre 10 et 19% dans le sang ou la moelle.
- Basophilie périphérique ≥ 20%.
- Plq inférieure à 100000/mm^3 indépendamment du TRT.
- Plq supérieure à 1 million ne répondant pas au TRT.
- Augmentation du volume de la rate et taux GB ne répondant au TRT.
- Anomalies chromosomiques additionnelles au caryotype.

Acutisation ou transformation blastique : pronostic sombre. Elle survient d'emblée ou précédée d'une phase d'accélération. C'est un tableau de leucémie aigue.

Critéres OMS d'acutisation : UN DES CRITERES suivants.

- Blastes ≥ 20% dans le sang ou la moelle (LAM 2/3 et LAL 1/3).
- Prolifération blastique extra-médullaire notamment méningée ou chlorome des tissus mous.
- Foyers de clusters blastiques à la PBO.

7/ Citer les complications :

- Thromboses :

Infarctus splénique, thromboses veineuses : priapisme (thrombose des corps caverneux), phlébite, thromboses artérielles : AVC, thromboses des veines et artères de la rétine.

- Crise de goutte et précipitations uratiques dans les voies urinaires responsable de lithiase urinaire.

- Complications hémorragiques par thrombopathie : hémorragies cutanéo-muqueuses voire hémorragies viscérales si thrombopénie associée.

8/ Distinguer la LMC des autres syndromes myéloprolifératifs :

Les autres syndromes myéloprolifératifs :

- SPM myéloïde
- Thombocythémie essentielle
- Polyglobulie de Vaquez

9/ Décrire la conduite thérapeutique :

Bilan pré-thérapeutique : groupage, sérologies, bilans hépatique et rénal, glycémie.

9.1/ Traitement symptomatique :

-Hospitalisation inutile sauf si hyperleucocytose symptomatique.
-Boissons alcalines abondantes
-Allopurinol(Zyloric) 10mg/kg/jour.
-Proscrire les AINS et les injections IM.
-Contraception chez une femme en âge de procréer.

9.2/ Traitement spécifique :

Hydroxy-urée (Hydréa) :

- gel 500 mg, action rapide.
- Dose d'attaque 30 à50 mg/kg, dose entretien : 10 à 20 mg/kg.
- Effets secondaires : toxicité médullaire faible, toxicité cutanée et muqueuse (aphtes) et macrocytose.
- Il permet l'obtention de RHC mais les réponses cytogénétiques sont rares.
- Indication : hyperleucocytose importante supérieure à 200000/mm^3 ou thrombocytose > 1 million.

Interféron alpha seul ou en association avec l'aracytine.

Allogreffe de moelle : si sujet jeune moins de 65 ans ayant un donneur HLA compatible. Réservée si résistance aux ITK, phase accélérée ou blastique après TRT spécifique.

Imatinib ou glivec :

- gel 100 mg, cp 400 mg.
- Dose 400 mg si phase chronique,
- 600 mg si accélérée
- 800 mg si phase blastique.
- Effets secondaires :
- Toxicité hématologique, extra-hématologiques : prise de poids, œdèmes périphériques, toxicités hépatique et cutanée et douleurs osseuses avec myalgies et crampes musculaires.
- C'est le TRT de choix car permet l'obtention de :
  - RHC définie par l'absence de SPM, GB et plq normaux et absence de myélémie.
  - Réponses cytogénétiques complètes (RCgC) définie par l'absence du chromosome Ph+ au caryotype.
  - Réponse moléculaire majeure (RMM) définie par un ratio BCR/ABL/ABL inférieur à 0,1% voire complète (RMC) définie par un transcrit BCR/ABL indétectable).

9.3/ Indications :

Phase chronique : imatinib 400 mg après Hydréa si GB >200000 + TRT symptomatique
Phase accélérée : imatinib 600 mg.
Phase blastique : imatinib 800 mg + TRT spécifique selon le type de leucémie aigue.

9.4/ Citer les moyens de surveillance du traitement :

- Clinique : SPM, effets secondaires de l'imatinib.
- Biologique : FNS, FS, bilans hépatique et rénal, bilan phospho-calcique.
- Cytogénétique : caryotype.
- Moléculaire : RT-PCR quantitative (ratio BCR/ABL).

Définir le pronostic : nettement amélioré par les ITK. Passage de la LMC vers une maladie chronique.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

Pr SE. Belakehal, année 2016

A l'issu du cours, l'étudiant doit savoir

1 – Définir la leucémie lymphoïde chronique :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par une infiltration de la moelle osseuse, du sang et des organes lymphoïdes par une population **monoclonale** de lymphocytes d'aspect mature et de phénotype B.

2 –Décrire la physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique :

-La LLCB résulte de la prolifération clonale, dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes d'une sous population lymphocytaire relativement mature.
- Caractérisée par la coexpression des antigènes membranaires CD5, CD 19, CD20 et CD23.
-Le caractère « **monoclonal** » de la prolifération est suggéré par le fait que la quasi-totalité des lymphocytes présentent à leur surface des immunoglobines du même isotype, soit Kappa soit Lambda.
-Le développement tumoral résulte plus d'une inhibition du processus de mort cellulaire programmée « apoptose », que d'une prolifération cellulaire accrue.
-Ces lymphocytes ne sont pas immunocompétents, ce qui explique la susceptibilité aux infections.

3 –Citer les éléments de diagnostic positif :

-Circonstances de découverte (CDD) :

-Sujet âgé, surtout après 60 ans.
-Adénopathies superficielles, bilatérales et symétriques.
-Découverte fortuite à l'hémogramme.
-Au cours d'une complication : infection à répétition.

-Diagnostic positif :

-Clinique : adénopathies superficielles, bilatérales et symétriques, (non compressive) avec ou sans splénomégalie, avec ou sans HPMG.

-Hémogramme :

*hyperleucocytose : GB > 10 000 elts/mm^3

*hyperlymphocytose sanguine absolue > 15 000 elts/mm^3 ou supérieure à 5000 elts/mm^3 pendant 3 mois.

-**Frottis sanguin** : systématique

-petits lymphocyte mature.
-présence d'ombres de Gumprecht.

-**Immunophénotypage des lymphocytes sanguins** = **INDISPENSABLE** au diagnostic :

*Immunophénotypage caractéristique d'une LLC-B

- Positivité des marqueurs pan B : CD19 CD20
- Faible positivité caractéristique des CD22 et CD79b
- Positivité du CD23
- Positivité du CD5
- Faible expression membranaire d'une Ig portant un seul type de chaîne légère, monotypie (kappa ou lambda)
- Négativité du CD10 et FMC7
- Positivité du CD38 : valeur pronostic
- **LE SCORE DE MATUTES= 4 à 5**

-**Autres examens :**

-VS : normale, ou peu accélérée

-Electrophorèse des protéines sériques :

* absence de pic monoclonal
* plutôt une hypogamma-globulinémie expliquant les infections à répétition.

- le myélogramme : non indispensable au diagnostic.

- la biopsie ganglionnaire : non indispensable au diagnostic.

4 Ŕ Citer la classification pronostique de la LLC et associé la médiane de survie à chaque stade :

4.1-La classification la plus utilisée est la classification de **Binet** fondée sur l'examen clinique et l'hémogramme :

STADE A	Moins de 3 territoires ganglionnaires atteints Plaquettes > 1000.10^9/l Hémoglobine > 10g/dl	Médiane de survie 10 ans

STADE B	3 territoires ganglionnaires ou plus atteints Plaquettes > 100. 10^9/l Hémoglobine > 10g/dl	Médiane de survie 7 ans
STADE C	Nombre de territoires gg atteints indifférents Plaquettes <100. 10^9/l et/ou hémoglobine < 10g/dl	Médiane de survie 2 ans

Remarque importante : Dans la classification de Binet, la notion de territoire ganglionnaire est bilatérale : par exemple des adénopathies axillaires droite et gauche constituent un territoire ganglionnaire atteint

5 – <u>Décrire l'évolution et énumérer les complications au cours de la LLC :</u>

L'évolution est variable, indolente pendant de langues années en particulier pour les stades A, ailleurs elle est émaillée de complications essentiellement :

5.1 – <u>les infections</u> :

* cause habituelle de mortalité (plus de 50%).

5.2- <u>les complications auto-immunes</u>

* L'anémie hémolytique auto-immune (10 à 25%) peutrévélé ou compliquer la maladie.
* La thrombopénie auto-immune est plus rare.
* L'érythroblastopénie auto-immune est exceptionnelle.

5.3 – <u>Les autres complications</u>

* Le syndrome de Richter : c'est une transformation histologique en LMNH agressif de phénotype B.
* La transformation prolymphocytaire, est rare et peut être suspectée devant une augmentation de la masse tumorale et de l'hyperlymphocytose ou devant l'apparition d'une résistance autraitement. Elle est affirmée par la cytologie, et la cytométrie en flux. Le Score de Matutes < 4
* L'insuffisance médullaire reflétée par une pancytopénie.

6Ŕ <u>Identifier les principaux diagnostics différentiels de la LLC</u>.
Il repose sur le contexte, la cytologie et si nécessaire le phénotype immunologique.

Les principaux diagnostics différentiels sont les hyperlymphocytoses infectieuses et d'autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques :

6-1-Les hyperlymphocytoses accompagnant les infections, en particulier virales, sont transitoires et surviennent dans un contexte clinique évocateur.

6-2- La maladie de Waldenström associe une prolifération lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire et une IgM monoclonale sérique.

6-3- Autre syndromes lymphoprolifératif chronique :

- Le lymphome non hodgkinien lymphocytique,
- Le lymphome à cellules du manteau.
- La leucémie à prolymphocytes.
- La leucémie à tricholeucocytes et lymphome splénique de la zonemarginale.

7 –Décrire les principes du traitement

7.1 – Enumérer les buts du traitement :

* Limité l'expression du clone lymphocytaire et obtenir une rémission complète (RC) en préservant la qualité de vie des patients agés.
* Traitement des complications

7.2 – Associer et décrire les traitements symptomatiques à chaque complication

* AHAI : Prédnisone à raison de 1mg / kg/ jour 3/4 semaines.
* Infections bactérienne : Antibiothérapie à large spectre.
* Infections virale : Aciclovir (zovirax®).

7.3 Ŕ Citer les principales indications et les protocoles utilisés dans le traitement spécifique de la LLC :

➢ **Stade A :**

* abstention thérapeutique et surveillance
* la surveillance est clinique et hématologique tous les 3 mois.

➢ **Stade B et C :**

* sujets < 65 ans : RFC

* sujet > 65 ans :

- R chloraminophéne
- R fludarabine
- R Bendamustine
- R Mini-CHOP

REMARQUE IMPORTANT : Des intensifications thérapeutiques (**greffes de cellules souches hématopoïétiques**) sont souvent proposées chez les patients jeunes à pronostics péjoratifs.

-Chlorominophéne [R] : chlorambucil (peros) : -dose : 6-10 mg/m2. j1 à j5 /mois, associé à la prednisone

-CHOP :

- -Endoxan = 300mg/m2 j1 à j5 PO
- -Adriamycine = 25 mg/m2 j1 IV
- -Oncocin = 1 mg/m2 j1 IV
- -Prednisone = 40 mg/m2 j1 à j5 PO

-Fludarabine = 25 à 30 mg/m^2 j1 à j5 PO ou IV

-Rituxinab = 375 mg/m^2 j1 Perfusion lente

8 – <u>Citez les éléments de surveillance</u> :

- Clinique
- Biologique
- Radiologique

MALADIE DE HODGKIN

Dr H. Moussaoui, Dr F. Belhadri, année 2016

A l'issu du TD, l'étudiant doit être capable de :

1 Définir la maladie de Hodgkin :

La maladie de Hodgkin (MH) est une hémopathie maligne entrant dans le cadre des lymphomes malins, de cause inconnue, caractérisée, du point de vue histologique, par la présence de 1 à 5 % de cellules tumorales : les cellules de Reed-Sternberg, au sein d'un infiltrat cellulaire polymorphe, inflammatoire et réactionnel dont l'appartenance lymphoïde B est actuellement admise.

2 Décrire l'épidémiologie

Fréquence : la MH représente **1%** de l'ensemble des tumeurs malignes et **12%** des lymphomes

Incidence: 1.8 cas pour 100.000 habitants en Algérie (Congrès national 2014), 2.4 pour 100.000 habitants en France en 2000 et 0,5 à 4 pour 100.000 habitants dans le monde

Age :

- 3 pics: entre 14 et 27ans
- sujets âgés > 50 ans
- enfant (Afrique)
- En Algérie, l'âge moyen au diagnostic: 31, 7 ans (16-99), pas de pic chez le sujet âgé

Sexe: Prédominance masculine (sex ratio de 1, 4)

Etiologie: La cause de la MH reste inconnue

3 Décrire la physiopathologie:

3.1- Citez les modes d'extension :

A- La voie lymphatique: Le début ganglionnaire est uni focal et l'extension se fait de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents par voie lymphatique à travers le canal thoracique.

Le site initial est par ordre de fréquence : intrathoracique, cervical haut ou moyen,inguinocrural ou lombaire, et axillaire.

L'extension lymphoïde se fait à partir :

1 -Des territoires intrathoraciques (65%) vers les creux les sus claviculaires et les aisselles

2- D'un site initial cervical haut ou moyen (25%)vers les ceux sus claviculaires et les aisselles

3- Du territoire inguino-crural ou lombaire (5%) vers les creux sus claviculaires(gauche++:canal thoracique)

4- Du territoire axillaire (5%) vers le territoire sus-claviculaire homolatéral

B. **Extension par voie hématogène:** secondmode d'extension expliquant l'atteinte: splénique et viscérale (osseuse, médullaire, pulmonaire et hépatique)

C. **Extension par contiguité:** à partir d'un ganglion envahi, et explique l'atteinte péricardique, la paroi thoracique, une vertèbre isolée.

3-2- Troubles immunitaires :
L'atteinte de l'immunité cellulaire est quasi constante ce qui explique une anergie tuberculinique (IDR à la tuberculine négative), avec conservation de l'immunité humorale.

4. Reconnaître les différents tableaux cliniques révélateurs de la MH

Plusieurs tableaux peuvent révéler la maladie :
A-Tableau d'adénopathies superficielles: le plus fréquent (70%)

Il s'agit de la découverte d'une ou de plusieurs **adénopathies superficielles (sus claviculaire, cervicales moyennes et hautes** (80% des cas), **rarement axillaires isolée (05%)** et exceptionnellement inguinales, dont les caractères sont les suivants:
- fermes et asymétriques, uniques ou multiples, de volume modéré ;
- indolores, non inflammatoires, longtemps mobiles et non compressives ;
- surtout augmentation progressive de volume dans 80% des cas ;
- parfois douloureuses après l'ingestion d'alcool.

B- Tableau d'adénopathies profondes :
- Adénopathies intra thoraciques (médiastinales) 20 % : la découverte sur une radiographie pulmonaire systématique d'une opacité médiastinale, rarement, à l'occasion de signes de compression(toux, gène respiratoire, dyspnée ou syndrome $cave supérieure)
- Adénopathies sous diaphragmatiques : les formes abdominales pures représentent moins de 5% des cas, se manifestent par des douleurs abdominales.

C- Signes généraux : 10 à 20% des cas : représentent les **signes d'évolutivité** de la maladie de Hodgkin
- **Amaigrissement** de plus de 10% dans les 6 mois précédents la maladie,
- **Fièvre** >38°Csurtout vespérale, pendant plus de 3 semaines. Il s'agit d'unefièvre non infectieuse, quelquefois entrecoupée de quelques jours d'apyrexie
- **Sueurs** : hypersudation nocturne mouillant le linge obligeant le paient à se changer.

D-Rarement **:**Un**prurit**chronique isolé(facteurs de mauvais pronostic) ou une **compression radiculaire** voire médullaire sont des modes de découverte plus rares.

5. Enumérer les examens à effectuer en vue d'établir un diagnostic de la MH

A-Examens d'orientation

1-Hémogramme : normal ou hyperleucocytose neutrophile, anémie (inflammatoire Ŕ AHAI- infiltration médullaire) , thrombocytose.

2-IDR à la tuberculine : négative dans 75 % des cas (anergie tuberculinique)

3-Téléthorax : face en inspiration, peut être normal ou mis en évidence une masse médiastinale, on mesurel'index médiastino-thoracique (IMT), qui est le rapport de la plus grande largeur de la tumeur médiastinale àla largeur du thoraxau niveau de l'espace intervertébral D5/D6. On recherchera une atteinte contigue pulmonaire, sternale, costale ou épanchement pleural

4-Ponction ganglionnaire (GP): a une valeur importante d'orientation quand elle identifie la celluledeReed-Sternberg et le granulome inflammatoire

B-Examen de certitude:

Biopsie exérèse ganglionnaire avec étude histologique et immunohistochimique : confirme le diagnostic et montre:

. Un bouleversement de l'architecture ganglionnaire : **Signe de malignité**

. Cellules de Hodgkin et de Reed Sternberg
. Granulome inflammatoire: PN,LY,EO,plasmocytes, histiocytes .....
. Fibrose plus ou moins marquée et parfois organise

} **Type histologique**

Immunohistochimie : CD30 (Ki 1) : positif
CD15 (Leu M1) : positif

6. Reconnaître et citez les différents types histologiques de la MH

Classification histologique de Lukes établi à Rye en 1965 :

type 1: à prédominance lymphocytaire
type 2 : scléro-nodulaire le plus fréquent
type 3: à cellularité mixte
type 4: déplétion lymphocytaire

Classification de l'OMS 2008 : 2 entités

-M H classique:

Forme scléronodulaire 70%
Forme à cellularité mixte 20 à 25%
Forme riche en lymphocytes 05%
Forme à déplétion lymphocytaires rare moins de 05%

-Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert.

7. Citer le bilan d'extension à effectuer devant toute MH

A- Evaluation Clinique:recherche les SG (F. S. A),
Examen de tous les territoires gg, SPM, HPM, cavum (ORL : nasofibroscopie)
B-Evaluation radiologique :
-Radiographies thoracique: mis en évidence des adénopathies inter-bonchiques(IMT), hilaires, parenchymateuses ou pleurales
-TDM cervico-thoraco Ŕabdomino-pelvienne
-TEP-scan
-Scintigraphie osseuse ne sera pratiquée que devant des signes d'appel
C-Evaluation histologique: ponction biopsique osseuse**(PBO)**
D-Evaluation biologigue :dosage des GGT et Ph Alc

Bilan d'évolutivité
- FNS (hyperleucocytose à PN,lymphopénie, anémie)
- Vitesse de sédimentation,
- Fibrinogène.
- Electrophorèse des protéinesssériques (hypoalb ,hyper gamma etα)

Bilan immunologique : TCD si anémie inférieure ou égale à 10 gr/dl ; et IDRT

Dosage de la ß2-microglobuline (mg/l)

8. Citez la classification anatomique utilisée dans la MH

A- Définir le stade anatomique

Classification d'Ann Arbor 1971
- Stade I : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique
- Stade II : Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
- Stade III : Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
- Stade IV : Atteinte d'un viscère avec ou sans atteinte ganglionnaire

Remarque :
Une atteinte viscérale unique contiguë avec un territoire ganglionnaire ne fait pas classer en stade IV, mais il faut ajouter la lettre E au stade d'extension ganglionnaire (exemple : II E).
Atteinte splénique : S
A : absence de signes généraux d'évolutivité
B : présence d'au moins un des signes généraux (sauf prurit non significatif pour le pronostic)

Classification de Cotswolds 1988 a modifié celle de Ann-Arbor
- Lettre X tient compte de l'atteinte ganglionnaire (gg) volumineuse **(Bulky)** définit par une masse ganglionnaire ≥10cm, ou un IMT>0,35,
- Présence ou non des **signesB**.

B-Citez les facteurs pronostiques de la MH :

- **Selon EORTC** (European Organisation Research Treatment Cancer): **Stades localisés**
- **Selon IPS** (International pronostic score) **: Stades étendus**

Facteurs pronostiques de la maladie de Hodgkin

STADES LOCALISÉS (I-II)

1) masse de plus de 10 cm ou mesurant plus du tiers du diamètre du médiastin (IMT> 0.35)
2) symptômes B.
3) atteinte de plus de trois groupes ganglionnaires.
4) vitesse de sédimentation > à 50 mm/h.
5) Age > 50 ans.

1 facteur⇒ groupe défavorable (EORTC)

STADES ÉTENDUS (III-IV)

1) Âge ≥ 45 ans.
2) Sexe masculin.
3) Hémoglobine < 10.5 g/L.
4) Albumine sérique < 40 g/L
5) Stade IV.
6) Leucocytes ≥ 15 x 10^9/L.
7) Lymphocytes < 0,6 x 10^9/L.

≥ 3 facteurs⇒ groupe défavorable (IPS)

Chaque facteur pronostique réduit le taux de survie sans progression de 8%

9. Enumérer les diagnostics différentiels de la MH :

9.1- Adénopathies superficielles chroniques:

- **Tuberculose gg:** adénopathie isolée, cervicale haute maisl'IDR ++, la ponction gg ramène du caséum, sinon: biopsie gg ,
- **Sarcoïdose:** associées à des adénopathies hilaires bilatérales,polycycliques,
- **Causes malignes:**
  - Kc (cancer) du cavum: ADP cervicale haute uni ou bilatérale, dure, associées à des signes ORL (obstruction nasale, épistaxis,..),
  - Kc du sein: ADP axillaire, rechercher un nodule mammaire,
  - Kc digestif: ganglion de Troisier (sus claviculaire gauche) + signes digestifs,
  - Kc bronchique: sus claviculaire droit ou gauche + signes pulmonaires,
  - Lymphome malin non hodgkinien (LNH) : étudeimmunohistochimique.

9.2- Adénopathies médiastinales:

- Sarcoïdose: adénopathies hilaires bilatérales,
- Thymome: médiastin supérieur,
- Tuberculose: primo-infection: complexe gangliopulmonaire, chez l'enfant,
- LNH médiastinal, souvent compressif, associé un épanchement pleural,
- Kc bronchique.

10. Enumérer les principes du traitement :

Buts : Guérir la maladie en associant une chimiothérapie (CT) et une radiothérapie (RT) curative.

Bilan pré thérapeutique : échocoeur, bilan hépatique, bilan rénale, glycémie, taux de protides, d'albumine, sérologies virales.
Le traitement est adapté selon le stade et les facteurs de risques ; Les formes localisées de bon pronostique bénéficieront de l'association CT et de RT ; les formes étendues seront traités exclusivement par la chimiothérapie.

1- La chimiothérapie
- Le protocole ABVD est le protocole de référence : (Adriamycine , Bléomycine, Velbé , Déticène) ,cycle s'effectue en 02 injections à quinze jours d'intervalle.
- Le protocole BEACOPP (Blélomycine ,Etoposide,Adriamycine , cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine ,Prednisone) réservé aux formes graves.

2- **La radiothérapie (RT)**
- Par les photons à haute énergie des accélérateurs linéaires
- Irradiation des territoires initialement atteints « Involved Field » (IF),
- L'irradiation varie chez l'adulte de 30 à 36 grays (30 grays si RC après CT et 36 grays si RIC > 50% ou forme massive).

3- Méthodes et indications :

➢ **Traitement symptomatique :**
- Antiémétisants.
- Contraception

➢ **Traitement spécifique :**

- Les stades localisés favorables :
Doivent bénéficier de l'association chimio-radiothérapie
Les recommandations actuelles sont 3 à 4 cycles d'ABVD suivi de RT de 30 à 36 Gy sur les territoires initialement atteints

- Les stades localisés défavorables:
Il est recommandé 4 à 6 cycles d'ABVD suivi de radiothérapie de 30 à 36 Gy sur les territoires initialement atteints

- Les stades étendues : seule la chimiothérapie est préconisé ;
Les stades étendue à risque standard : 6 à8 cycles d'ABVD à condition d'avoir une réponse complète après 6 cycles
Les stades étendue à haut risque : 6 à 8 cycles ABVD ou protocole renforcé type BAECOPP

- Place de l'autogreffe : réservée aux formes réfractaires au traitement initial, et les rechutes chimio-sensibles.

4-Enumérer les effets secondaires de la RT et du traitement combiné :

a/ Effets secondaires immédiats :

- Radiomucite: avec anorexie, vomissements, dysphagie.
- Cutanée : radiodermite à type d'érythème suivi de desquamation
- Epilation transitoire au niveau des champs d'irradiation .
- Toxicité hématologie modérée .
- Troubles digestifs : variables en fonction du territoire irradié :
  . Hyposialie (sécheresse buccale) lente à rétrocéder. Elle entraine unedégradation et une chute des dents.
  . Nausées, vomissements, crampes, diarrhées

b/ Effets secondaires tardifs :

- **Fibrose**
- **Troubles endocriniens :**
- **Hypothyroïdie** : L'hypothyroïdie biologique est fréquente après RT , L'hypothyroïdie clinique est plus rare .
- **Perturbations gonadiques** :Après ABVD, l'azoospermie survient chez environ 50% des patients et est réversible le plus souvent. La RT en Y inversé chez l'homme entraine une stérilité définitive d'où l'intérêt de la cryoconservation du sperme des patients dans ces cas. Chez la femme de plus de 25ans, la CT entraine une aménorrhée, ménopause précoce ; Ce risque est moindre après ABVD. En cas de RT en Y inversé chez la femme d'où l'intérêt de l'ovariopéxie qui préserve la fonction mais s'accompagne fréquemment d'une stérilité d'origine tubaire.
- **Néoplasies secondaires :** elles apparaissent chez des patients guéris deleur MH notamment au delà de 10 ans.
  - Leucémie aigue et syndrome myélodysplasique (MDS) .
  - Lymphome non Hodgkin (LNH) .
  - Tumeurs solides secondaires :Les localisations les plus fréquentes : poumon, sein, estomac, thyroïde, os, mélanome, plèvre.
- **Complications infectieuses :** sévères, assez fréquentes dans les 2 ou 3 ans qui suivent le TRT.
- **Cas particulier de l'enfant :** il s'agit surtout de séquelles morphologiques post radique ;réduction de croissance si RT sous diaphragmatique.

5- Citer les éléments de surveillance : se fait avant chaque injection pour apprécier la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie : clinique (ES des drogues et le syndrome tumoral), biologique : hémogramme + bilan biochimique (BH, BR, glycémie, PT, albumine) et radiologique selon les atteintes initiales.

Au terme des cures d'ABVD, un bilan post CT d'évaluation est réalisé qui comporte :

- Un examen clinique complet + examen ORL si atteinte initiale.
- Bilan radiologique orienté par les atteintes initiales (téléthorax, TDM, scintigraphie).
- Biologique : bilan biochimique, VS.
- Histologique : PB0 si atteinte initiale.

Définir le pronostic : dépend du stade clinique, des signes d'évolutivité, de l'assiduité et la réponse au traitement.

Conclusion :

La maladie de Hodgkin est une maladie curable. Les progrès doivent être faits dans le sens de réduire la toxicité thérapeutique.

DYSGLOBULINEMIES

Dr R. Belhadj, Dr F. Mahdid, Dr M. Baazizi, année 2016

I.MYELOME MULTIPLE :

A l'issu du cours, l'étudiant doit :

1- Définir le myélome multiple

C'est une hémopathie maligne chronique caractérisée par une prolifération monoclonale plasmocytaire à localisation osseuse prédominante responsable de la sécrétion d'une Ig monoclonale.
C'est une maladie de sujet âgé, L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes.
Le myélome multiple peut également toucher plus rarement les sujets plus jeunes avant 40 ans

2- Décrire la physiologie et physiopathologie :

- **Rappel sur les Ig :**

- Structure : constituée de 4 chaines polypeptidiques identiques 2 à 2 (2 chaines lourdes dont la nature définit l Ig, 2 chaines légères (K ou λ) commune pour toutes les Ig.
- Types et fonction ainsi que sa mise en évidence, reconnaitre un profil électrophoretique normal

- **Rappel sur la classification des gammapathies :**

A. **Polyclonales** : taux sup à 35g/l en dôme, base large retrouvée dans les états inflammatoires.

B. **Monoclonales** : taux sup à 35g/l en pic à base étroite repartie en 2 groupes les bénignes et les malignes (maladie de kahler ou myélome multiple et la maladie de waldenstrom).

- **Reconnaitre les profils polyclonales et monoclonales.**

<u>Les gammapathies monoclonales</u> : La prolifération plasmocytaire entraine :

- Une augmentation de la résorption ostéoclastique responsable des manifestations osseuses de la maladie et de l'hypercalcémie, médiée par des facteurs solubles regroupés sous le nom d' " osteoclast activating factors ". Ce terme regroupe un ensemble de molécules d'origines cellulaires diverses et de structures différentes stimulant l'activité des ostéoclastes et incluant : l'interleukine 1 Ŕ bêta ;le «tumor necrosis factor» (TNF); l'IL6.
- Une suppression de l'hématopoïèse normale ;
- Inhibition de la lymphopoïèse B normale avec, pour conséquence, une diminution du taux des immunoglobulines polyclonales et une susceptibilité accrue vis-à-vis des infections bactériennes.

3- Enumérer les signes cliniques, biologiques et radiologiques du MM

3-1- signes osseux :

- Les douleurs sont présentes dans 70% des cas à la phase initiale :
  -siège : rachis, côtes, bassin, d'intensité et d'horaire variables,

-ne cèdent pas au repos ni aux antalgiques,

-en rapport avec la lyse osseuse ou les tuméfactions (sternales,costales, claviculaires).

3-2- les radiographies retrouvent

- Des lésions lytiques : lacunes à l'emporte pièce associées à une déminéralisation diffuse et parfois des tumeurs siégeant sur les os plats (rachis dorsolombaire, crâne, côtes, bassins….) ou sur la métaphyse proximale du fémur ou de l'humérus.
- Les autres investigations radiologiques : l'imagerie par résonnance magnétique(IRM) permet d'apprécier, de manière plus sensible que la radiographie, l'étendue de l'atteinte osseuse et médullaire

3-3-Les signes liés à l'immunoglobuline monoclonale

- augmentation de la VS en l'absence d'inflammation
- hyperprotidémie
- l'électrophorèse des protides sériques retrouve un pic étroit migrant dans la zone des gamma ou des béta globulines.
- L'immunofixation des protides sanguins, qui a supplanté l'immunoélectrophorèse, permet de caractériser la classe et le type de l'immunoglobuline monoclonale : il s'agit d'une IgG (deux tiers des cas), IgA (un quart des cas).
- Le dosage pondéral des diverses classes d'immunoglobulines montre une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immunoglobulines.
- L'étude de la protéinurie des 24 heures est faite à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones (précipitation à 56°C, dissolution à ébullition et réapparition après refroidissement) = quantification des chaînes légères dans les urines.
- L'immunoélectrophorèse des urines concentrées confirme qu'il s'agit d'une chaîne légère, kappa ou lambda, identique à celle retrouvée dans le sérum.
- Parfois, la protéinurie est non sélective, avec présence d'albumine (atteinte glomérulaire comme dans l'amylose).

NB : les chaînes légères ne sont pas détectées par la bandelette du LABSTIX.

3-4-Les signes hématologiques :

- anémie NNA
- pancytopénie dans les formes évoluées (souvent terminales)
- le médullogramme retrouve au moins 10% de plasmocytes souvent atypiques rarement, la plasmocytose est normale, l'infiltration plasmocytaire pouvant être inégale d'un territoire médullaire à l'autre. Il faut alors faire une *biopsie médullaire* qui retrouve des foyers plasmocytaires.

4- Confirmer le diagnostic : 2 critères majeurs

- la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration
- la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %.

5- Reconnaitre les complications

- Compression médullaires ou radiculaires entrainant des complications neurologiques
- Insuffisance rénale
- Hypercalcémie.
- Infection
- Syndrome d'hyperviscosité : rare
- Amylose (syndrome du canal carpien)
- Fractures pathologiques

6- Citer les facteurs pronostiques : Deux classifications sont, à ce jour, disponibles :

A. **la classification de Salmon-Durie** : permet de guider le choix des options thérapeutiques.

	Stade I Masse tumorale faible < 0,6 x 10^{12} cellules/ m^2 de la surface corporelle	**Stade II** Intermédiaire > 0,6 x 10^{12} cell/ m^2 de la surface corporelle	**Stade III** Forte Masse tumorale > 1,2 x 10^{12} cellules/m^2 de la surface corporelle
Critères	Tous les critères suivants : - Hb > 10 g/dL - structure osseuse Nle à l'examen radiologique standard, ou présence de lésions osseuses solitaires uniques - taux faible de Ig monoclonale IgG < 5,0 g/dl ou IgA < 3,0 g/dl -Chaîne légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en électrophorèse < 4 g/24	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Au moins un des critères suivants : - Hb < 8,5 g/dL - calcium sérique > 12 mg/dl - lésions lytiques osseuses multiples (grade 3) - taux élevé de l'Ig monoclonale IgG > 7,0 g/dL ou IgA > 5,0 g/dL - Chaîne légère de l'Ig monoclonale urinaire détectée en électrophorèse > 12 g/24

B. **la classification internationale (ISS) de valeur pronostique basée :** sur les taux de Bêta 2-microglobulinémie et d'albuminémie

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	bêta 2-microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL, Ou 3,5 mg/L < 2-microglobulineβ< 5,5 mg/L	2 bêta -microglobuline >5,5 mg/L
Survie médiane	62 mois	45 mois	29 mois

7-<u>Décrire les formes cliniques</u>

7-1- Formes immunochimiques :
Les myélomes multiples peuvent être définis par le type de l'immunoglobuline monoclonale et par ordre décroissant de fréquence, on individualise :
- des myélomes à IgG (55 %)
- des myélomes à IgA (20 %)
- des myélomes à chaîne légère (14 % des cas) : La VS est basse ou peu augmentée et l'électrophorèse des protéines ne montre qu'une hypogammaglobulinémie. Ils se compliquent très fréquemment d'insuffisance rénale.
- le myélome IgD est rare et particulièrement grave.La chaîne légère est lambda dans la majorité des cas et il se complique là encore fréquemment d'insuffisance rénale ou d'amylose
- les myélomes IgM et IgE sont exceptionnels.

7-2- Plasmocytome solitaire :
Le plasmocytome solitaire est une tumeur plasmocytaire unique osseuse ou extra-osseuse. avec certains cas guéris après un traitement local chirurgical et/ou radiothérapique. L évolution vers un myélome est possible.

7-3-Leucémie à plasmocytes : La leucémie à plasmocytes réalise un tableau de leucémie aiguë :
- insuffisance médullaire marquée ;- hépato-splénomégalie ;
- présence de signes généraux, fièvre ;
- plasmocytose circulante supérieure ou égale à 20 %.

Il faut distinguer les leucémies à plasmocytes primitives du passage leucémique parfois important observé secondairement dans certains cas à une phase avancée de la maladie.
Le pronostic est particulièrement redoutable. Leur approche thérapeutique est peu différente de celle adoptée dans un myélome.

7-4-" POEMS syndrome " :Le POEMS syndrome associe dans sa forme complète :
- une **polyneuropathie** (P) ;- une **organomégalie** (O) ;- une **endocrinopathie** (E) ;- une **dyscrasie plasmocytaire** (M pour " M component ") qui correspond parfois à un authentique myélome ou à un plasmocytome solitaire ;- et des **anomalies cutanées** (S pour " skin ").L'atteinte osseuse est souvent condensante.La chaîne légère, comme souvent lorsqu'il existe une neuropathie périphérique sensitivo-motrice, est lambda dans la grande majorité des cas.

8- Enumérer les diagnostics différentiels :

8-1 <u>Gammapathie monoclonale bénigne</u> : L'incidence de la gammapathie monoclonale bénigne (" Monoclonal gammopathy of undetermined significance " (MGUS) est beaucoup plus grande que celle du myélome multiple.
Les **critères** classiquement retenus en faveur d'une gammapathie monoclonale bénigne sont :
- le faible taux du pic monoclonal IgG ou IgA (généralement inférieur à 20 g/l) et sa stabilité dans le temps.
- l'absence de protéinurie de Bence-Jones ; auxquels on devrait ajouter actuellement :un faible index de marquage des plasmocytes et la normalité du taux de bêta-2-microglobulinémie.
- la normalité du taux des immunoglobulines polyclonales ;

- la vitesse de sédimentation est peu élevée (inf 60mm à la première heure) ;
- une plasmocytose médullaire modérée (5 % avec BOM normale) ;
- l'absence de manifestation, osseuse, clinique et radiologique ; la normalité de la fonction rénale et de la calcémie ; l'absence d'insuffisance médullaire (anémie) ;
- un pourcentage non négligeable mais mal apprécié de ces gammapathies monoclonales bénignes va évoluer au bout de quelques années vers un authentique myélome, d'où la dénomination de gammapathie monoclonale bénigne de signification indéterminée (MGUS) ;
- leur fréquence augmente avec l'âge.

8-2 <u>Gammapathie monoclonale associée ou secondaire</u>Une gammapathie monoclonale peut être associée :- à un lymphome ;- ou à une leucémie lymphoïde chronique ;- connectivites, hépatopathies, maladies infectieuses.

8-3 <u>Maladie de Waldenström</u>

8-4<u>Maladie des chaînes lourdes alpha</u> : Syndrome lymphoprolifératif particulier atteignant les populations défavorisées du pourtour méditerranéen, la maladie des chaînes lourdes alpha est caractérisée par une infiltration plasmocytaire massive de la muqueuse digestive (forme particulière de lymphome), responsable :- d'un syndrome de malabsorption ;- de diarrhées ;- de douleurs abdominales ;- l'immunoglobuline pathologique est un fragment de chaîne lourde alpha (souvent le fragment Fc).L'évolution est variable avec la possibilité de transformation en un lymphome de grande malignité, souvent immunoblastique.

8-5<u>Diagnostic différentiel devant des lésions osseuses</u> :
Géodes :
- tumeur osseuse primitive bénigne ou maligne ;
- cancer secondaire des os.

Déminéralisations diffuses : ostéoporose (poursuivre les investigations si ostéoporose évolutive). L'IRM peut être alors très utile.

9. Décrire les modalités thérapeutiques

A. Buts :

- Améliorer la survie globale [augmentation du taux de RC et RP].
- Améliorer le confort de vie
- Eviter les complications infectieuses.
- Limiter la toxicité du traitement [sujets > 65 ans ++].

B. Traiter symptomatiquement

a-Traitement de l'insuffisance médullaire : L'anémie a une composante multifactorielle (insuffisance médullaire, insuffisance rénale, hémodilution). Son traitement se base sur le support transfusionnel et l'érythropoïétine lors des traitements aplasiants.

b- Traitements des lésions osseuses : Le traitement favorisant la reconstruction osseuse se base sur les bisphosphonates : ils préviennent les événements osseux au long cours. Les douleurs osseuses nécessitent antalgiques et traitements spécifiques (immobilisation des fractures périphériques ou rachidiennes, corset ; fixation chirurgicale ou réparatrice d'une

fracture pathologique ou lésion ostéolytique menaçante). Les compressions neurologiques inaugurales nécessitent un geste chirurgical en urgence à visée thérapeutique (rechercher une sécrétion monoclonale associée).

c- Traitements des complications

- Insuffisance rénale. Son origine est plurifactorielle. Une part fonctionnelle peut être corrigée par une hydratation suffisante. Il faut dans tous les cas assurer sa prévention++ par une hydratation. Une hémodialyse est mise en place si nécessaire. Attention aux injections iodées.
- Hypercalcémie : réhydratation + bisphosphonates + traitement spécifique ;
- plasmaphérèse si hyperviscosité.
- Infections : elles sont fréquentes en phase inaugurale ou évolutive de la maladie. La vaccination anti-pneumococcique est efficace chez un tiers des patients.

C. <u>Traitement spécifique</u>

- le Melphalan-Prednisone (MP) : pendant 4 jours toutes les 4-6 semaines.
- la polychimiothérapie : pas d'avantage démontré/ MP.
  - le VAD (vincristine, adriamycine et Déxaméthasone) agit plus vite que le MP.
- Autres traitements :Thalidomide, Bortezomib , revlimid
- Intensification par la chimiothérapie suivie d'auto greffe.

Indications thérapeutiques :

<u>- Sujet moins de 65 ans</u> :
Velcade : 1,3mg/m^2 j1,j4,j8,j11./Dexa(VD)ou Thalidomid 100mg/j en continu/dexa(TD)
VTD ou CTD(C : cyclophosphamide)
Revlimid : 25mg/j(traitement de rattrapage).

Chimiothérapie intensive suivie d'auto greffe de cellules souches périphériques (CSP), permit l'obtention de 20% à 30% de rémission complète et 70% a 75%de rémission partielles.

<u>- Sujet plus de 65 ans</u> : chimiothérapies conventionnelles : MP ou MP thalidomide ou MP velcade.VAD et VAD Bolus

<u>Surveillance :</u>
Clinique : douleurs et Biologique : VS, Hémogramme, EDP, MO, bilan rénal, phosphocalcique, immun fixation et dosage des chaines légères
Evaluation après 4 cures

II. MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTROM(MW)

1)Définir la MW:

Gammapathie monoclonale maligne (dysglobulinemie), fait partie des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, caractérisée par une infiltration de la MO par des cellules lymphoïdes B matures à prédominance lymphoplasmocytaires avec la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.

2) Décrire la physiopathologie :

- L'envahissement lymphoïde de la MO entraine un retentissement sur la lignée myéloïde avec myélofibrose responsable d'insuffisance médullaire ;
- Cette infiltration peut aussi toucher d'autres organes lymphoïdes : ganglion, foie, rate, responsable d'adénomégalie, HPM, SPM ;
- La secrétionsd'IgM est responsable de : syndrome d' hyperviscosité avec des signes neurosensoriels sur tout avec des taux d' IgM supérieure à 30 g/dl ;
- L'activité auto Ac des IgM est responsable de manifestations immunologiques (hémolyse, agglutinines froides) ;
- Dépôts dans les tissus (rein, cœur, foie, poumon) responsable d'Amylose.

3) Enumérer les critères diagnostiques cliniques :

- Sujet de plus de 60 ans, 80% des cas symptomatique.
- Signes généraux : amaigrissement, +/- fièvre.
- Signes fonctionnels : syndrome anémique généralement bien toléré altération de l'état général asthénie progressive
- Signes physiques : PCM modérée, syndrome tumoral (SPM 40% souvent associe à une HPM, ADP périphériques dans 30%cas
- Signes d'hyperviscosité.

4) Enumérer les critères diagnostiques biologiques :

. Anémie de degré variable NN peu régénérative (insuffisance sanguine, saignement, hypersplénisme, hémodilution), GB normaux parfois hyperleucocytose mais inferieure à 15000 /mm^3 sans hyper lymphocytose, PLQ souvent normal, thrombopénie modérée 10%
. FS : globules rouges en rouleaux non spécifique.
. VS : accélérée
. EDP : hyper protidémie sup à 80g/l, pic a basse étroite en δ ou β globuline de 10 Ŕ 30g/l.
. MO : prolifération lymphoïde polymorphe 20% -40% (lymphocyte, lymphoplasmocyte, plasmocyte).
. PBO et Bx ganglionnaire : inutile.
. Immunoélectrophorèse :IgM élevée souvent supérieure à 5g/l

5) Citer les complications :
- signes d' hyperviscosité neurosensoriels,
- neuropathie périphérique,
- complications rénales (néphropathie , glomerulopathie Amylose) ,
- complications pleuro-pulmonaires (infiltration parenchymateuse, pleurésie).

6) Définir le pronostic : médiane de survie sans traitement est estimée à 1 an cependant 10% peuvent atteindre 15 ans

7) Traiter la MW :

BUTS :
- Prolonger la survie
- Améliorer le confort et qualité de vie
- Trt des complications

TRT SYMPTOMATIQUE :plasmaphérèse, Transfusion à éviter, Corticoides.

TRT SPECIFIQUE :
Les drogues utilisées :
- Chloraminophene,
- Cyclophosphamide
- Fludarabine 25mg/m2/j pendt 5j
- Cladribine 0,1mg/kg/j pdt 6j
- Rituximab 375mg/m2/semaine
- Bendamustine

Polychimiotherapie:
- RCHOP (association avec le Rituximab
- FC (Fludarabine endoxan) tt les 28 j
- R-Chloraminophène
- R-Bendamustine

Sujet de moins de 65 ans : intensification thérapeutique puis autogreffe si rémission complète post chimiothérapie.

8) Surveillance :
- Clinique syndrome tumoral, hyperviscosité et infection.
- Biologique : EDP, MO,FNS

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE ADENOPATHIE

Dr H. Ahmidatou, année 2016

A l'issue de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

1- Définir une adénopathie

Une adénopathie est une augmentation pathologique du volume d'un ganglion lymphatique. Les adénopathies sont pathologiques lorsqu'elles dépassent 1cm.

2- Rappeler les territoires physiologiques de drainage lymphatique des adénopathies

Les aires ganglionnaires sont : jugulocarotidienne, sous maxillaire, cervicale postérieure, sus-claviculaire, axillaire, épitrochléennes, inguinales et rétrocrurale.

3- Identifier ce qui n'est pas une adénopathie

-au niveau de la région axillaire : une hydrosadénite, une tumeur, un abcès costal ou un prolongement de la glande mammaire chez la femme.

-au niveau de la région inguinale : une hernie, un abcès froid, une hydrosadénite ou une ectopie testiculaire.

-au niveau de la région cervicale : une hypertrophie d'une glande salivaire, un kyste du tractus thyréoglosse, des kystes branchiaux, une tumeur thyroïdienne, une hypertrophie thyroïdienne ou un anévrisme carotidien.

-au niveau de toutes les aires : un kyste, un abcès, un lipome ou un neurinome

4- Décrire les circonstances dedécouverte des adénopathies

L'adénopathie peut être découverte par :

- le malade lui-même
- le médecin lors d'un examen médical
- l'imagerie : téléthorax, échographie abdominale, scanner …

5- Citer les caractéristiques cliniques des adénopathies

Le nombre, le siège, la taille (signes de compression), la forme, la sensibilité, la mobilité, les signes inflammatoires, la consistance, l'état de la peau en regard et la répartition.

6- Identifier une cause locorégionale infectieuse et/ou néoplasique

Devant toute adénopathie, rechercher une cause locorégionale infectieuse et/ou tumorale. Exemples de causes locorégionales tumorales :

- cervicale haute → cancer du cavum
- sus-claviculaire gauche (Troisier) → cancer digestif, pulmonaire, gynécologique
- axillaire → cancer du sein
- inguinale → cancer génital

7- Etablir un diagnosticétiologique

- Interrogatoire : âge, antécédents, mode de début, caractères inflammatoires, infection
- Examen clinique : examen de toutes les autres aires ganglionnaires et recherche d'une splénomégalie, identification des caractères des ganglions et recherche de signes associés.
- Examens complémentaires.

8- Citer les examens de première intention

- Hémogramme (NFS + FS): on recherche un syndrome mononucléosique (MNI, CMV), une hyperlymphocytose (leucémie lymphoïde chronique), des blastes circulants (leucémie aigue).
- IDR à la tuberculine
- Téléthorax
- Ponction ganglionnaire

9- Citer les autres examens complémentaires

Les autres examens sont demandés en fonction de l'orientation clinique, biologique et radiologique : VS, fibrinogène, électrophorèse des protéines sériques, échographie abdominale, médullogramme, biopsie ganglionnaire, biopsie osseuse, sérologies, marqueurs tumoraux.

10- Enumérer les étiologies des adénopathies

- Adénopathies aigues : infections
- Adénopathies sub-aigues : Virale (adénovirus, MNI, rubéole…)
  Bactérienne (syphilis)
  Parasitaire (toxoplasmose)
- Adénopathies chroniques :
  Bénignes (tuberculose, sarcoïdose…)
  Malignes : primitives (Leucémie lymphoïde chronique, maladie de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien) ; secondaires : métastases (cancer du cavum, digestif, sein, gynécologique...)

CONDUITE A TENIR DEVANT UNE SPLENOMEGALIE ISOLEE

Dr H. Ahmidatou, année 2016

A l'issue de ce cours, l'étudiant doit être capable de :

1- **Définir une splénomégalie :**
Une splénomégalie est une hypertrophie (augmentation de volume) de la rate

2- **Rappeler les fonctions de la rate**
Sécrétion d'anticorps, destruction des cellules sanguines, hématopoïèse dans la période fœtale et rôle de régulation du flux sanguin.

3- **Reconnaitre ce qui n'est pas une splénomégalie**
Ce sont les tumeurs de l'hypocondre gauche : gros rein, tumeur de l'angle colique gauche, hypertrophie du lobe gauche du foie, tumeur du mésentère et tumeur de la queue du pancréas.

4- **Décrire les circonstances de découverte d'une splénomégalie**
- Typique, la splénomégalie est une découverte d'examen.
- Atypique, la splénomégalie est découverte par l'imagerie.
- Rare, la splénomégalie peut être symptomatique (Sensation de Pesanteur, douleur).

5- **Reconnaître la splénomégalie**
- Examen clinique (palpation)
- Imagerie : dans les cas difficiles (obésité, ascite), l'imagerie permet de visualiser la splénomégalie : la radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP), l'échographie abdominale et la TDM abdominale.

6- **Reconnaître les caractères cliniques de la splénomégalie**
- le volume : classification de l'OMS (type de la rate : I, II, III, IV, V) et mesure du débord splénique
- la consistance, la régularité de sa surface et la sensibilité

7- **Identifier les signes accompagnateurs**
Signes généraux, signes d'hémolyse, signes d'hypertension portale, syndrome infectieux

8- **Reconnaître l'étiologie de la splénomégalie**
Interrogatoire, examen clinique et examens complémentaires

9- **Citer les examens à demander en 1ère intention**
Hémogramme, taux de réticulocytes et frottis sanguin

10- Citer les autres examens à demander :

Selon l'étiologie évoquée :

- Examen à la recherche d'une cause hématologique : électrophorèse de l'hémoglobine, résistance globulaire, dosage de G6PD et PK, test de coombs direct (TCD), médullogramme, biopsie osseuse…
- Examen à la recherche d'une cause extra-hématologique : fibroscopie oesogastro-duodénale (FOGD), échographie abdominale +/- TDM abdominale, sérologies virales, bilan inflammatoire…

11- Énumérer les étiologies des splénomégalies hématologiques

- Anémies hémolytiques congénitales
- Anémie hémolytique acquise
- Anémie ferriprive
- Leucémie aigue
- Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde, polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle.
- Syndromes lymphoprolifératifs : leucémie lymphoïde chronique, leucémie à tricholeucocytes, maladie de waldenström, maladie de Hodgkin, lymphome non Hodgkinien, myélome multiple.
- Histiocytose maligne

12- Énumérer les étiologies des splénomégalies non hématologiques

- Splénomégalie congestive (hypertension portale)
- Infectieuses (septicémies, tuberculose, virales, parasitaires)
- Splénomégalie des maladies générales
- Maladies de surcharge
- Splénomégalies tumorales (tumeurs bénignes ou malignes primitives)
- Splénomégalie idiopathique: c'est un diagnostic d'exclusion

LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIEN

Dr C. Aboura, Dr L. Louanchi, année 2016

A l'issu du TD, l'étudiant doit être capable de :

1 Savoir définir un LMNH:

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) ou lymphomes non Hodgkiniens(LNH)sont des proliférations monoclonales malignes de cellules lymphoïdes de degré de maturation variable, à point de départ périphérique.

Tout le système lymphoïde peut être atteint d'emblée ou secondairement : ganglions, rate, amygdales, tube digestif, poumon, peau…

2 Décrire l'épidémiologie

2-1- Fréquence : le LMNH occupe la 8éme place dans la fréquence des cancers (USA 2016)

2-2- Incidence :variable géographiquement, elle a doublé en 20 ans :

- France = 8/100 000 hab/an. > 8000 nouveaux cas/an
- USA: idem
- En Algérie = 0.86/100 000 habitants/an (revue algérienne d'hématologie Mai 2016)

2-3- Age :

- 3 pics: entre 14 et 27ans, sujets âgés > 50 ans, enfant (Afrique)

- En Algérie, l'âge moyen au diagnostic: 51ans (16-99), pas de pic chez le sujet âgé

2-4- Sexe: Prédominance masculine (sex ratio de 1, 4)

2-5- Citez les étiologies :

a) Agents infectieux :

Virus :

- Virus EPSTEIN BARR : Lymphome de BURKITT : lymphome de l'enfant 8 ans, zone géographique: Afrique de l'Est. zone d'endémie palustre. Caryotype : t (8,14)

- Lymphome EBV-induit du transplanté rénal….

- Virus HTLV1 : lymphome T, zone géographique : îles KHYUSHU : lymphome T mature avec atteinte médiastinale

- Mode d'action de ces virus = insertion d'oncogènes viraux dans le génome avec prolifération clonale du lymphocyte.

Bactéries :

- Helicobacter Pylori (HP): Lymphome de MALT gastrique : prolifération intraluminale de HP a l'origine d'un lymphome développé à partir des lymphocytes B de la muqueuse digestive

(Mucosa Associated Lymhoma Tumor ou MALT)

D'autres agents bactériens sont incriminés dans les MALT pulmonaires, annexes oculaires, glandes mammaires …

b) Déficits immunitaires : La majorité des déficits immunitaires constitutionnels ou acquis s'accompagne d'une incidence accrue de néoplasies, et de syndromes lymphoprolifératifs.

3 exemples :

. déficit immunitaire variable: (sd de WISKOTT-ALDRICH)
. SIDA (Dg différentiel avec hyperplasie lymphoïde diffuse).
. lymphomes B après Ciclosporine* chez les greffés.

c) Maladies dysimmunitaires :

. Syndrome de Sjögren : incidence 44 fois plus augmentée, lymphomes B de malignité intermédiaire avec IgM monoclonale.
. Thyroïdite d 'Hashimoto et lymphomes thyroïdiens

d) Autres facteurs étiologiques - quelques cas familiaux - environnement (caoutchouc, chlorure de vinyle) - Hydantoïnes (incidence 4 à 10 fois X).

3 Reconnaître les différents tableaux cliniques révélateurs des LMNH

L'étudiant doit savoir que plusieurs tableaux peuvent révéler la maladie :

3.1 Manifestations cliniques révélatrices

3.1.1 Adénopathies

a-Adénopathies superficielles découverte depuis >1 mois, uniques ou X, mais asymétriques, souvent de taille > 2 cm, toutes les localisations sont possibles, caractère ferme, indolore, mobile, non inflammatoire.

La présence d'une adénopathie impose l'examen de toutes les aires ganglionnaires

b- Adénopathies profondes : - toux, épanchement, compression... - Radiographie du thorax et scanner: atteinte médiastinale

Les atteintes sous diaphragmatiques sont souvent latentes : splénomégalie isolée à la palpation ou troubles digestifs ou signes de compression : selon l'organe atteint.

3.1.2 **Manifestations extra-ganglionnaires** : Incidence ¼ des patients

- ORL (hypertrophie de l'anneau de Waldeyer)
- Digestives : gastriques recto-coliques intestinales.
- Cutanées : hématodermie.
- Mammaire : nodule
- Neurologique centrale ou épidurale : * lymphomes intracérébraux * méningite * compression médullaire.
- Gonadique : testicules+, ovaires
- Osseuse avec ou sans formes leucémiques
- -Médullaire avec envahissement sanguin ou non.

3.1.3 **Manifestations générales** : représentent les signes d'évolutivité de la maladie

- fièvre non expliquée >38°sans foyer infectieux persistante au delà d'une semaine.
- amaigrissement >10% du poids du corps en moins de 06 mois
- sueurs nocturnes profuses mouillant le linge obligeant le paient à se changer..

3.1.4 Présentation d'urgence à ne pas rater :

- **Syndrome cave supérieur** : dyspnée + œdème en pèlerine + circulation veineuse collatérale, c'est un tableau très grave, révélateur d'un médiastin compressif
- **masse abdominale rapidement progressive:** tableau pseudo chirurgical ,révélateur d'un LNH de Burkitt chez l'enfant
- **une compression neurologique médullaire**

3.2 **Les manifestations tumorales** qui conduisent au diagnostic de LMNH sont variées :

- -adénopathies,
- -localisations extra-ganglionnaires,
- -forme apparemment localisée,
- -forme disséminée multi-ganglionnaire et/ou multi-viscérale, schématiquement soit de petite taille (1cm), d'aspect peut anodin, parfois anciennes ou très volumineuses, compressives et rapidement évolutives.

L'étudiant doit savoir que cette diversité clinique tumorale doit conduire à un comportement diagnostic simple :

- LA PONCTION GANGLIONNAIRE. Si cette ponction ramène du pus, des cellules métastatiques ou lymphomateuses cela orienter le diagnostic.

La Confirmation diagnostique par la BIOPSIE EXERESE doit être rapide : biopsie de la tumeur ganglionnaire ou viscérale. Si la tumeur ou le ganglion est profond : médiastino-scopie, rarement thoracotomie ; rétropéritonéo-scopie ou laparotomie.

4 Enumérer les examens à effectuer en vue d'établir un diagnostic de LMNH

4.1 Examens d'orientation :

a -Hémogramme : normal ou hyperleucocytose neutrophile, anémie (inflammatoire Ŕ AHAI- infiltration médullaire), thrombocytose.

b-Télethorax : face en inspiration, peut être normal ou met en évidence une masse médiastinale, on mesurera l'index médiastino-thoracique (IMT), qui est le rapport de la plus grande largeur de la tumeur médiastinale à la largeur du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5/D6. On recherchera une atteinte contiguë pulmonaire, sternale, costale ou un épanchement pleural

c-Ponction ganglionnaire (GP): a une valeur d'orientation quand elle identifie les cellules lymphomateuses, notamment dans le lymphome lymphoblastique et le lymphome de Burkitt

4.2 Examen de certitude :

Biopsie ganglionnaire avec études histologique et immunohistologique : confirme le diagnostic:

Conditions de la biopsie +++ :

- prélèvement large
- étude en paraffine (histologie)
- congélation +++(immuno-histochimie)
- cytogénétique +++ et biologie moléculaire

Faire une empreinte pour une étude cytologique.

Biopsie ganglionnaire permet d'affirmer le diagnostic et de classer le LNH

La biopsie montre :

a-Architecture totalement remaniée, structure diffuse ou folliculaire ; infiltrante et destructive pour les viscères.

b-Identification des cellules malignes comme étant lymphoïdes :

- Morphologie, histotologie et cytologique : caractérisation de lymphoblastes, lymphocytes, centrocytes, centroblastes, immunoblastes ;
- Marqueurs immunologiques : Tissulaires :CD45, Ac Pan Leucocytes : positif sur les cellules malignes ; Kératine, marqueurs des épithéliums : négatif (ce n'est pas un carcinome)

c-Marqueurs de différenciation leucocytaire :

- Pan B (immature et mature) : CD19 et CD20 : importance de la positivité duCD20 (anticorps thérapeutiques antiCD20 disponibles)
- B mature : Immunoglobuline de surface (IgS)* ou intracytoplasmique (plasmocytes).
- Pan T (immatures et matures) : CD7, CD2, CD5

- T mature : CD3 membranaire,

d-Affirmer la monoclonalité des cellules lymphoïdes :

- Les Ig pour les LMNH B : même chaîne lourde et légère (restriction d'isotype)

- Le réarrangement des gènes du récepteur pour l'Ag (TCR dans les LMNH T etBCR dans les LMNH B).

- La constatation d'anomalies cytogénétiques clonales (2 cellules avec la mêmeanomalie de structure ex. t(14 ; 18) ou 3 cellules avec la même anomalie denombre ex. trisomie 12).

Ces explorations permettent d'éliminer : Les hyperplasies bénignes réactionnelles, lesadénopathies dysimmunitaires (maladies autoimmunes), les métastases des carcinomesindifférenciés et cancer anaplasique et la maladie de Hodgkin.

e-Variétés histologiques des LNH

L'étudiant doit savoir que les lymphomes constituent un groupe très hétérogène de par leur aspect histologique.

Classification OMS des lymphomes (2008)

Cette classification distingue : - le lymphome de Hodgkin (LH ou HDK ou MH) - les lymphomes non hodgkiniens B - les lymphomes non hodgkiniens T/NK.

Les lymphomes sont listés selon :

- leur présentation clinique : ganglionnaire,extraganglionnaire,disséminée leucémique ;
- leur agressivité : indolente, agressive ;
- la différenciation de la cellule tumorale.

Parmi les lymphomes non hodgkiniens, 85 % sont d'origine B.

Les plus fréquents sont le lymphome diffus à grandes cellules B (35 %) et le lymphome folliculaire (22 %).

5 Citer le bilan d'extension à effectuer devant tout LMNH

Le bilan d'extension : permet de classer le patient et de conditionner le traitement

5.1 Evaluation clinique: rechercher les signes généraux (Fièvre. Sueurs. Amaigrissement), Examiner toutes les aires ganglionnaires, SPM, HPM, cavum (ORL : nasofibroscopie)

5.2 Evaluation radiologique :

- Radiographies thoracique: met en évidence des adénopathies interbonchiques(IMT), hilaire, parenchymateuses ou pleurales
- TDM thoraco Ŕabdomino-pelvienne
- TEP-scann.
- Scintigraphie osseuse ne sera pratiquée que devant des signes d'appel

5.3 Evaluation histologique :ponction biopsique osseuse(PBO)

5.4 Evaluation biologique :GGT et Phosphatases Alc

5.5 Ponction lombaireet étude du LCR: systématique dans les lymphomes agressifs.

5.6 Autres examens :FNS (hyperleucocytose à PNN , lymphopénie , anémie)Vitesse de sédimentation, fibrinogène. Electrophorèse des protéines (hypoalb ,hyper α2). TCD si anémie inférieure ou égale à 10 gr/dl ; Exploration hépatique ; le dosage de la ß2-microglobuline ; uricémie ; bilan phosphocalcique. bilan viral (HIV, HVB, HVC, EBV+ HTLV1 si LNHT+HHV8).

6- Apprécier le Staging anatomique et pronostic du LMNH

6-1- Définir le stade anatomique

a-Classement anatomo-clinique d'Ann Arbor

- Stade I : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique
- Stade II : Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
- Stade III : Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
- Stade IV : Atteinte d'un viscère avec ou sans atteinte ganglionnaire

Remarque : Une atteinte viscérale unique contiguë avec un territoire ganglionnaire ne fait pas classer en stade IV, mais il faut ajouter la lettre E au stade d'extension ganglionnaire (exemple : II E).

Si atteinte splénique : S (la rate étant considérée comme un ganglion)

A : absence de signes généraux d'évolutivité

B : présence d'au moins un des signes généraux.

b-Classification de Cotswolds 1988 a modifiée celle de Ann Arbor:

- Lettre X tient compte de l'atteinte ganglionnaire (gg) : volumineuse (Bulky) définit par une masse ganglionnaire ≥ 7 cm, ou un IMT>0,35.

6-2-Définir le stade pronostic : le pronostic dépend de plusieurs facteurs « score d'index international »:

a-Classification anapath internationale Working Formulation Révisée (REAL)

- -haut grade de malignité

- -grade intermédiaire de malignité
- -bas grade de malignité

b-IPI (International Prognostic Index) pour lesLNH B à Grandes Cellules

Critères retenus :âge> 60ans

stade Ann Arbor III ou IV

LDH >normale

plus d'un site extra-gg

ECOG≥2

Nombre de facteurs de risque		Survie à 05 ans
0- 1	Faible	73%
2	Intermédiaire faible	51%
3	Intermédiaire haut	43%
4- 5	Haut	26%

c-FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index)pour lesLNH Folliculaires :

Critères retenus : âge> 60ans

stade Ann Arbor III ou IV

LDH >normale

Nombre de sites gg >4

Hémoglobine<12 g/dl

Nombre de facteurs de risque		Survie à 05 ans
0-1	Faible	71%
2	Intermédiaire	51%
3-5	élevé	36%

7- Reconnaitre les formes particulières de LNH

7-1- Lymphomes B :

a-LNH de BURKITT

Fréquence des atteintes : ORL, sous diaphragmatiques, méningées. Les formes EBV + sont dites formes "Burkitt-Like". EnAfrique les formes maxillaires sont plus fréquentes et enEurope les formes abdominales à la cytogénétique: t (8,14) (8,22) (2,8) .

b-Autres variétés de LNH B:

-Lymphomes folliculaires :-évolution lente, localisation mésentérique,CD19+ CD5- CD10+, t (14,18)

-Lymphomes du manteau :-présentation comme un LNH de bas grade

- Splénomégalie
- lymphocytose murs à noyau encochés
- CD19+ CD5+CD23- CD10-FMC7+
- t (11,14)
- évolution défavorable

-Lymphomes de la zone marginale : -Splénomégalie et IgM monoclonale

- lymphocytose à noyaux nucléolés irréguliers

- lymphocytes à cytoplasme « villeux »

7-3- Lymphomes T :

- fréquence des atteintes extra-ganglionnaires : cutanées, médiastinales (thymus)
- lymphocytes avec noyau en trèfle
- mauvais pronostic

7-4- Mycosis fungoïde :

- forme épidermotrope de lymphome T4
- forme localisée : hématodermie isolée (érythrodermie, tumeur violacée)
- forme évoluée : atteinte cutanée + sanguine Lymphocytes T "cérébriformes » à noyau convoluté "cellules de SEZARY".

8- Diagnostiquer le LMNH :

8-1-Diagnostic positif : facile +:

- -Orienter par la clinique et les résultats de la ponction ganglionnaire
- -Confirmer par la biopsie avec étude histologique et immunohistochimique.

8-2- Enumérer les diagnostics différentiels de LMNH :

Adénopathies superficielles chroniques :

- Tuberculose gg: adénopathie isolée, cervicale haute mais l'IDR ++, la ponction gg ramène du caséum, sinon: biopsie gg ,
- Sarcoïdose: associées à des adénopathies hilaires bilatérales, polycycliques,

- Causes malignes:
  - Kc (cancer) du cavum: ADP cervicale haute uni ou bilatérale, dure, associées à des signes ORL (obstruction nasale, épistaxis,..),
  - Kc du sein: ADP axillaire, rechercher un nodule mammaire,
  - Kc digestif: ganglion de Troisier (sus claviculaire gauche) + signes digestifs,
  - Kc bronchique: sus claviculaire droit ou gauche + signes pulmonaires,
  - Lymphome hodgkinien (LH) : étude immunohistochimique.

Adénopathies médiastinales:

- Sarcoïdose: adénopathies hilaires bilatérales,
- Thymome: médiastin supérieur,
- Tuberculose: primo-infection: complexe ganglio-pulmonaire, chez l'enfant,
- LH: médiastinal : problème diagnostique avec le L primitif du médiastin,
- Kc bronchique,

9. Enumérer les principes du traitement :

Le traitement dépend des critères de gravité et de l'histologie.

9-1- Lymphomes de bas grade :

- Abstention thérapeutique si faible masse tumorale : -< 7 cm de diamètre, -< 3 ganglions de <3 cm de diamètre, -absence de signes généraux B
- Radiothérapie localisée dans les stades I et II
- Mono chimiothérapie : Chlorambucil, Cyclophosphamide
  - RC longues à obtenir : 12 à 24 mois
  - Taux de RC = 20 %
- Poly chimiothérapie :
  - COP :Cyclophosphamide 400 mg/m2 IV J1 VCR 1,4 mg/m2 IV J1 Prednisone 40 mg/m2 J1 à J5 timing : toutes les 3-4 semaines. Taux de RC = 60 à 85 % RC en 6 mois
  - CHOP +/ - Ac monoclonaux
  - Fludarabine+ Endoxan +/-Ac monoclonaux
  - Bendamustine +/-Ac monoclonaux
  - Anticorps monoclonaux : Mabthéra*ou Rituximab antiCD20 et Campath* ou alemtuzumab anti CD52

9-2- Lymphomes de haut grade :

a-Radiothérapie :

- réservée : f. localisées (stades I et II)
- doses 30-40 grays en 3-4 semaines
- fréquence des rechutes

b-Chimiothérapie+ anticorps monoclonal anti CD20

- Standard: CHOP + Mabthéra
  - timing : toutes les 2- 3- semaines selon la tolérance
  - prévention neuro-méningée par MTX intrathécal.
- Formes avec critères de gravité mais chimio sensibles : autogreffes après conditionnement par poly chimiothérapie et réinjection de cellules souches
- Formes résistantes ou en échec : poly chimiothérapies DHAP - greffes auto ou allo.

9-3- Savoir définir la réponse au TRAITEMENT

- RC (rémission complète) disparition de toute atteinte initiale
- RP (rémission partielle) fonte > 80% des masses évaluables.
- RIC (rémission incomplète) entre 50 et 75%
- Echec réponse <50%

9-4- Savoir définir la survie

- OS (Overall survival) survie globale: vivant guéri ou évolutif
- PFS (Progression Free Survival) : vivant sans progression
- DFS (Disease Free Survival) : survie vivant non évolutif
- EFS (Event Free Survival) : survie vivant sans évènement

9-5- Pronostic et résultats:de façon générale, le pronostic est jugé mauvais pour les LNH agressifs et bon (survie moyenne d'environ 10 ans) pour les LNH indolents (d'évolution lente)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

SPECIALEMODULE HEMATOLOGIE

Pr Latreche Batoul, année 2016

A l'issue de cet enseignement l'étudiant doit être capable de :

1- Situer la place de l'Anatomie Pathologique dans la prise en charge des hémopathies malignes :

- Diagnostic cytologique, histologique et immunohistochimique des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
- Pronostic et thérapie ciblée

2-Poser les indications et les stratégies d'utilisation des principaux examens d'anatomie et cytologie pathologiques dans la démarche médicale :

- Cytoponction ganglionnaire
- Exérèse ganglionnaire ou autres (biopsie médiastinale…)
- Biopsie ostéo médullaire

3-Connaître les étapes pré analytiques pour une technique optimale

- Préparation du spécimen
- Modalités de fixation
- Fiche de renseignement

4- Maîtriser les définitions et les principes des classifications des lymphomes :

- Connaître les définitions, les critères morphologiques (OMS) et L'immuno phénotype (panel d'anticorps pour immunohistochimie) deslymphomes
- Décrire l'aspect morphologique, les sous types histologiques et L'immuno phénotype des lymphomes hodgkiniens
- Citer les bases de la classification des lymphomes non hodgkiniens(LNH à petites et à grandes cellules)

5- Acquérir le raisonnement anatomo-clinique :

- compte rendu anatomo-pathologique (lecture critique des résultats)

ANNEXE :

CONSTANTES BIOLOGIQUES ET VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

Dr L. Sahraoui, Dr MC. Rahali, Pr SE. Belakehal, Année 2016

L'HEMOGRAMME

HEMOGLOBINE :

- Nouveau né : 14-23 g/dl
- Homme adulte : 13-17 g/dl
- Femme adulte : 12-16 g/dl
- L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inferieur à ces valeurs .

VOLUME GLOBULAIRE MOYEN (VGM):

- Mesuré par l'automate, il peut etre calculé par le apport entrel'hématocrite et le nombre d'hématies
- VGM : 80-98 fl
- Micocytose : VGM < 80 fl
- Macrocytose : VGM >100fl

CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE (CCMH)

- Correspond à la concentration moyenne en hémoglobine par hématie (hémoglobine divisée par l'hématocrite). Les valeurs normales sont comprises entre 32 et 36 %
- CCMH < 32 : Hypochromie
- Une CCMH > 36 traduit en premier lieu un artifice d'hémogramme lié le plus souvent à la presence d'une agglutinine froide .

TENEURE GLOBULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE(TGMH)

- Correspond au poids moyen d'hémoglobine contenu dans une hématie(Hémoglobine divisée par le nombre d'hématies). Les valeurs normales sont de 27 à 32 pg / cellule.

PLAQUETTES :

- 150 000 - 450 000 / mm3
- Thrombopénie < 150 000 /mm3
- Thrombocytose > 450 000 / mm3

NUMERATION DES LEUCOCYTES SANGUINS :

- Elle varie en fonction de l'age :
- Naissance : 10 000 à 26 000 / mm3
- 1-6 ans : 6 000 à 15 000 /mm3

- 10 à 12 ans : 4500 à 13 500
- Adulte : 4000 Ŕ 10 000 /mm3

EQUILIBRE LEUCOCYTAIRE :

Doit etre exprimé **en valeurs absolues** et non pas en pourcentage

- Polynucléaire neutrophile :1500 -7000 / mm3
  - Polynucléose neutrophile> 10 000 / mm3
  - Neutropénie < 1500 / mm3
  - Neutropénie modérée 500 Ŕ 1500 / mm3
  - Neutropénie sevère(agranulocytose)< 500 / mm3
- Polynucléaires Eosinophiles : 0-500 / mm3
- Polynucléaires Basophiles : 0-500 / mm3
- Monocytes : 100 Ŕ 1000 / mm3
- Lymphocytes : 1000 Ŕ 4000 / mm3

LE BILAN MARTIAL

- Fer sérique : 70-120 µg/L
- Capacité de fixation de la transferrine : 250-350 µg/L
- Coefficient de saturation de la transferrine : 20-40 %
- Ferritinémie : 50-200 µg/L

DOSAGES VITAMINIQUES :

- Vit B12 : 200-500 pg/L
- Vit B9 sérique : 5-15 µg/L,
- La Vit B9 intra-érythrocytaire est un meilleur reflet de la carence (<100 µg/l)

LE BILAN D'HEMOLYSE :

- Fer sérique > 70 µg/l
- Bilirubine indirecte > 10 mg/l
- LDH élevée
- Haptoglobine effondrée

LES HEMOGLOBINES NORMALES ET PATHOLOGIQUES :

- Hb adulte physiologique : Hb A (α2 β2) : 97%
- Hb A2 (α2, δ2): 1,7 Ŕ 3,3 %
- HbF(α2 γ2) : < 1%

Bthalassémieheterozygote: Hb A2 > 3, 3 %

B thalassémie homozygote

- **β°** : Hb A : 0%
- Hb A2: 3.5 - 7 %
- HbF:90 Ŕ95 %

- **β+ :** Hb A = 5 - 45 %
- HbA2: 3.5 - 7 %
- HbF : 50 à 80 %

Drépanocytosehomozygote :Hb S majoritaire>90%

Drépanocytosehétérozygote:

- Hb A: 60 %
- HbS: 40%

Hémoglobinose C homozygote:HbC: 100%

Hémoglobinose C hétérozygote:

- Hb A: 60 %
- Hb C: 40 %

LE BILAN D'HEMOSTASE:

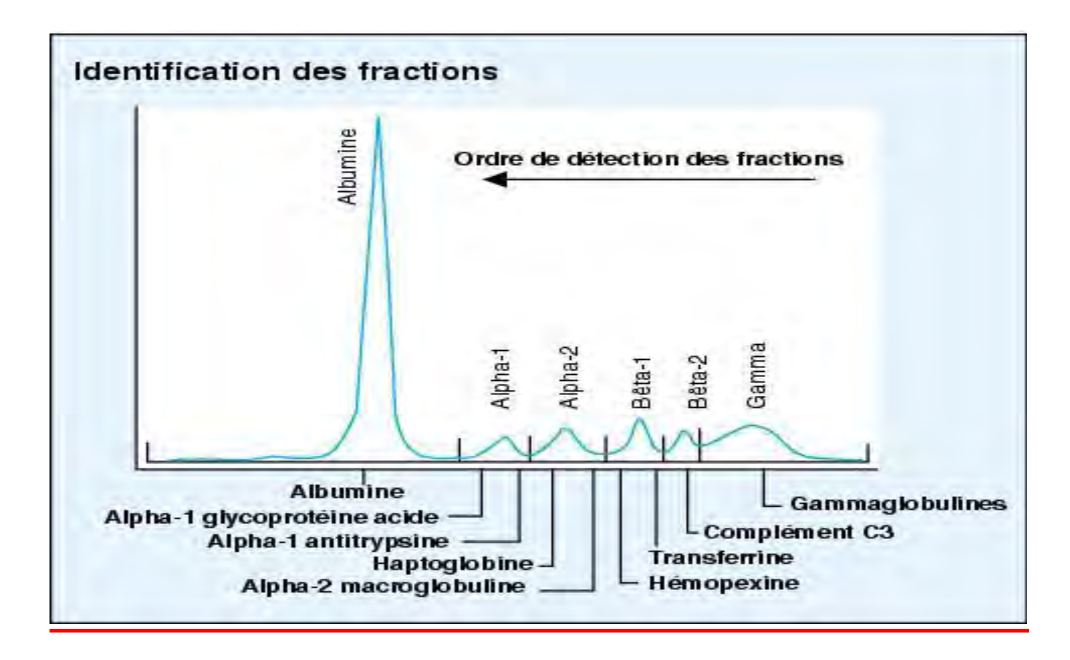
- Temps de saignement : 2-4 min
- VWF Ag : 50-150 %
- Fibrinogène : 2-4 g/l
- TQ : 12-14 secondes (pathologique si différence avec le témoin >2 secondes)
- TP : 70-100%
- TCA : 35-45 secondes (pathologique si différence avec le témoin >10 secondes)

VITESSE DE SEDIMENTTATION :

1ere heure :

♂ : 15 mm ♀ : 20 mm

ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES :



- PT : 60 Ŕ 84 g/l
- Alb : 35 Ŕ 50 g/l
- α gl : 7,1 Ŕ 11,4 g/l
- β gl : 5,5 Ŕ 9,5 g/l
- ϒ gl : 7,8 Ŕ 13,2 g/l

DOSAGE PONDERAL :

Les Immunoglobulines migrent essentiellement dans la zone des γ globulines .

Chez l'adulte, la concentration physiologique des Ig :

- Ig G : 7 Ŕ 16 g/l
- Ig A : 1,7 Ŕ 4 g/l
- Ig M : 0,4 Ŕ 2,3 g/l
- IgD : < 0,133 g/l
- Cl K : 2 Ŕ 4,4 g/l
- Cl λ : 1,1 Ŕ 2,4 g/l

Dosage des Chaines légères libres sérique :

- FLC K : 3,3 Ŕ 19,4 mg/l
- FLC λ : 5,71 Ŕ 26,3 mg/l
- RFLC K/λ : (0,26 Ŕ1,65) Si IR (0,37 Ŕ 3,1)

Taux de la β2 microglobuline : 1,8 Ŕ 2,5 mg/l

PROTOCOLES DE CHIMOTHERAPIE EN HEMATOLOGIE

Dr MC. Rahali, Pr SE. Belakehal, Année 2016

R-CHOP / R-MINI-CHOP :

	Dose R-CHOP	Dose Mini CHOP	J1-J5				
			J1	J2	J3	J4	J5
ADRIAMYCINE	50 mg/m²	25 mg/m²	X				
CYCLOPHOSPHAMIDE	750 mg/m²	300 mg/m²	X				
VINCRISTINE	1,4mg/m² Max 2 mg	1 mg/m² Max 2 mg	X				
PREDNISONE	100 mg/m²	40 mg/m²	X	X	X	X	X
RETUXIMAB	375 mg/m²	375 mg/m²	X				

ABVD :

	Dose	Date : J1/J15
ADRIAMYCINE	25mg/m²	X
BLÉOMYCINE	10 mg/m²	X
VINBLASTINE	6 mg/m²	X
DETICENE	375 mg/m²	X
SOLUMEDROL	100 mg	X

RFC :

	Dose	J1-J3		
		J1	J2	J3
FLUDARABINE	20 mg/m²	X	X	X
CYCLOPHOSPHAMIDE	200 mg/m²	X	X	X
RETIXUMAB	375 mg/m²	X		

VCD :

	DOSE	J1-J15														
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15
BORTEZOMIB	1-1,3 mg /m²	X			X				X			X				
CYCLOPHOSPHAMIDE	500 mg	X							X							X
DEXAMETHASONE	20 mg	X	X	X	X											

VTD :

	DOSE	J1-J30														
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J30
BORTEZOMIB	1-1,3 mg /m²	X			X				X			X				
THALIDOMIDE	100 mg	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DEXAMETHASONE	20 mg	X	X	X	X											

MPT :

	DOSE	J1-J30														
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J30
MELPHALAN	0,25 mg /kg	X	X	X	X											
THALIDOMIDE	200 mg	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PREDNISONE	2 mg/kg	X	X	X	X											

MPV :

	DOSE	J1-J22														
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8				J15			J22
MELPHALAN	0,25 mg /kg	X	X	X	X											
BORTEZOMIB	1,3 mg/m²	X							X				X			X
PREDNISONE	2 mg/kg	X	X	X	X											

CHAT 3+7 :

	Dose mg/m²	J1-J7						
		J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7
DAUNORUBICINE	45-90 mg/m²	X	X	X				
ARACYTINE	100-200 mg/m²	X	X	X	X	X	X	X
ZOPHREN	8 mg	X	X	X	X	X	X	X

LINKER :

	DOSE	J1-J28														
		J1	J2	J3	J4	J8		J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	J22	J28
DAUNORUBICIN	45 mg /m²	X	X	X												
VINCRISTINE	1,4 mg/m²	X				X		X							X	
ASPARAGINASE	10000mg/ /m²									X	X	X	X	X	X	X
PREDNISONE	60 mg/m²	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

R-ACVBP :

	DOSE	J1-J5				
		J1	J2	J3	J4	J5
ADRIAMYCINE	75 mg /m²	X				
CYCLOPHOSPHAMIDE	1200 mg/m²	X				
VIDESINE	2 mg/m²	X				X
BLEOMYCINE	10mg/m²	X				X
PREDNISONE	60 mg/m²	X	X	X	X	X

Examen Théorique
Corrigé type

CAS CLINIQUE N° 1 :(20 pts)

Une patiente âgée de 22 ans est suivie pour aplasie médullaire idiopathique, polytransfusée, elle consulte aux urgences médicales pour syndrome hémorragique cutanéo-muqueux à type de purpura, d'épistaxis et de ménorragies de moyenne abondance.

Examen clinique :

- PCM importante, poids 62 Kg
- Ecchymoses aux membres inférieurs
- TA 90 / 50 mmHg, FC 110 / mn, FR 35 / mn

FNS : Hb 5,2 g/dL, Plq 13 000 /mm^3, GB : 1000/mm^3

Taux de réticulocytes : 10 000 /mm^3

Quel est l'examen de confirmation du diagnostic d'aplasie médullaire ?

- PBO : ponction biopsie osseuse **(2 p)**

Comment classez-vous cette aplasie médullaire ?

- Critères de Camita **(1p)**: Plaquettes < 20000 /mm^3 **(1p)** et Réticulocytes < 20 000 /mm^3 **(1p)**
- AM sévère **(2p)**

Quelle sera votre décision thérapeutique et pourquoi ?

- Transfusion de CGR : **(1p)**
  - Anémie sévère mal tolérée **(0,5p)**(palpitation, polypnée, hypoTA)**(0,5p)**
- Transfusion de plaquettes :**(1p)**
  - Syndrome hémorragique **(1p)**
  - et thrombopénie sévère **(1p)**

Quels sont les dérivés sanguins que vous allez demander ?

- Culots globulaires iso-Groupesiso-Rhphénotypés**(0,5p)**et filtrés**(0,5p)**
- Concentré unitaire plaquettaire CUP **(1p)** ou Concentré plaquettaire standard CPS **(1p)**

Quelle surveillance mettez-vous en place pendant la transfusion ?

- Surveillance de la température**(1p)**
- surveillance de la diurèse**(1p)**
- surveillance des constantes hémodynamiques : TA et FC et FR **(1p ou 0)**

Quel est le traitement curateur de l'aplasie médullaire idiopathique ?

Greffe de moelle osseuse **(2 p)**

CAS CLINIQUE N° 2 :(10 pts)

Une femme de 42 ans aux antécédents personnels d'arthralgies depuis 6 mois vient vous voir pour une asthénie physique. L'examen clinique montreune pâleur et un subictère conjonctival. Il n'y a pas de splénomégalie ni d'hypertrophie ganglionnaire. Lanumération montre les éléments suivants :

- hémoglobine 8 g/L, VGM 102 fl, CCMH 32%
- globules blancs 7,500 /mm^{3}avec PN 50%, PE 1%, PB 0%, Ly 45%, Mo 4%
- plaquettes 390 000 /mm^3

Interprétez l'hémogramme :

Anémie macrocytaire normochrome**(1p ou 0)**

Taux de GB et de plaquettes normal **(0,5p)**

Quels examens biologiques complémentaires allez-vous demander pour arriver à undiagnostic ?

Numération des réticulocytes **(0,5p)**

Bilirubine indirecte**(0,5p)**

Haptoglobine **(0,5p)**

Test de Coombs direct**(0,5p)**

Quel est le diagnostic le plus probable ? Quels sont vos arguments ?

Anémie hémolytique **(0,5p)**

Arguments : PCM + Subictère**(0,5p)** ; Anémie macrocytaire **(0,5p)**

Quels examens complémentaires vont vous aider à compléter le bilan diagnostique ?

Recherche d'un syndrome lymphoprolifératif chronique(LLC ou lymphome)

- TLT**(0,5p)**
- ECHO AP**(0,5p)**ou autre TDM TAP
- Electrophorèse sérique**(0,5p)**
- LDH**(0,5p)**

Recherche une maladie de système (lupus érythémateux)

- Anticorps anti-nucléaires**(0,5p)**

Le bilan étiologique est revenu négatif. Quel traitement allez-vous proposer en première intention à cette patiente une fois le diagnostic affirmé ? (Type de traitement, dose et durée).

Corticothérapie **(0,5p)**

Si l'anémie récidive après l'arrêt de ce premier traitement, quelles autres thérapeutiques sontpossibles ?

Splénectomie**(0,5p),** gammaglobulines IV**(0,5p),**rituximab**(0,5p),**immunospppresseurs**(0,5p)**

QROQ(30 pts)

1. **Quels sont les examens à demander pour classer un malade diagnostiqué avec un myélome multiple ? citer les classificationsinternationalesutilisées ?**

Les examens :

- Taux d'hémoglobine **(1p)**
- Calcémie**(1p)**
- Bilan rénal**(1p)**
- Protéinurie des 24 heures**(1p)**
- Bilan radiologique : (crane**(0,5p),**et rachis dorso-lombaire **(0,5p),**(bassin**(0,5p),**et os longs) **(0,5p)**
- Electrophorèse des protéines sériques**(0,5p)** (taux d'albumine **(0,5p),**et taux du composant monoclonal)**(0,5p)**
- AIE sérique (Immunofixation)**(0,5p),**
- B2 microglobuline**(1p)**

Classifications : ISS**(1p)** et Salmon-Durie**(1p)**

2. **Donner un exemple de pathologie d'hémostase correspondant aux types hémorragiques suivants :**
   - **Hémarthrose**
   - **Ménorragies**
   - **Pétéchies**
   - **Purpura ecchymotique en carte de géographie**

Hémarthrose → Hémophilie **(1p)**

Ménorragies → Maladie de Willebrand**(1p)**

Pétéchies → PTI **(1p)**

Purpura Ecchymotique en carte de géographie→ CIVD**(1p)**

3. **Citez 2 étiologies d'anémie macrocytaire avec bilirubine totale augmentée.**
   - Anémie hémolytique **(0,5p)**auto-immune**(0,5p)**
   - Carence en vit B12**(0,5p)**ou Carence en vit B9**(0,5p)**
4. **L'analyse microscopique d'un ganglion objective une architecture détruite morcelée par des bandes de fibrose annulaire formant de nodules de taille variable . Ces nodules sont constitués de cellules inflammatoires mêlées à des cellules de taille moyenne à grande à noyau bi ou multilobé fortement nucléolé.Quel est votre diagnostic ?**
   - Maladie de Hodgkin**(2p)**
   - **Pour valider votre diagnostic, vous aurez recours à la technique d'immunohistochimie. Citez les deux anticorps les plus importants à rechercher ?**
     - CD15+, CD30+**(2p ou0)**
5. **Quels sont les trois constituants du globule rouge dont l'anomalie est à l'origine d'anémie hémolytique congénitale ? et donner des exemples d'anémie hémolytique congénitale pour chaque constituant ?**
   - Hémoglobine **(1p):** B thalassémie**(0,5p)** ou drépanocytose ouHb C **(0,5p)**

- Membrane **(1p)**:microsphérocytose héréditaire **(1p)**
- Enzyme **(1p):** déficit en G6PD**(0,5p)** ou déficit en PK**(0,5p)**

6. Citer 3 mécanismes d'une carence martiale ? et donner un exemple pour chaque mécanisme

- Carence d'apport, **(0,5p)** ; femme enceinte **(0,5p)** ou autres
- Malabsorption, **(0,5p)** ; Maladie coeliaque **(0,5p)** ou autres
- Perte par spoliation sanguine **(0,5p)** ; Ménorragies **(0,5p)** ou autres

TOTAL : 60 POINTS

- Le corrigé type doit être affiché avec les notes.
- La Note de 10/20 est obligatoire pour valider l'examen théorique.
- La Note de 10/20 est obligatoire pour valider le stage pratique.
- En cas de 3 absences non justifiées l'étudiant n'est pas autorisé à passer l'examen.
- En cas d'échec au stage pratique, l'étudiant doit s'inscrire 2 semaines avant l'examen au niveau de la FAC et doit passer au moins 24 heures dans le service et assister à la présentation data show pratique. L'examen de rattrapage aura lieu au niveau du centre de formation.
- L'étudiant a droit à une contre correction s'il juge être lésé. Une demande écrite, motivée et argumentée conformément au corrigé type est alors adressée au président du CPG, dans un délai de 48 H. Si la nouvelle note (après la deuxième correction) est inférieure ou égale à la première, l'étudiant (e) est sanctionné (e) par une réduction de 3 points de la première note.

Le Président du comité pédagogique de graduation

Module d'hématologie

Pr Salah Eddine Belakehal